

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ**  
**SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM**

**EFETIVIDADE DO ÁCIDO HIALURÔNICO PARA A CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS**  
**CRÔNICAS: REVISÃO SISTEMÁTICA**

**CURITIBA**

**2016**

**HELLEN ROEHRS**

**EFETIVIDADE DO ÁCIDO HIALURÔNICO PARA A CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS  
CRÔNICAS: REVISÃO SISTEMÁTICA**

**Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Enfermagem, Área de Concentração – Prática Profissional de Enfermagem.**

**Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Marineli Joaquim Meier**

**CURITIBA**

**2016**

## **FICHA CATALOGRÁFICA**

Roehrs, Hellen

efetividade do Ácido hialurônico para a cicatrização dE Feridas crônicas: revisão sistemática – Curitiba, 20136

106p

Área de concentração: Enfermagem.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dra. Marineli Joaquim Meier.

Tese – Universidade Federal do Paraná.

1.Revisão Sistemática. 2. Feridas crônicas. 3.Ácido hialurônico



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
Setor CIÊNCIAS DA SAÚDE  
Programa de Pós-Graduação em ENFERMAGEM  
Código CAPES: 4000101604587

### TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em ENFERMAGEM da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da Tese de Doutorado de **HELLEN ROEHRS**, intitulada: **"EFETIVIDADE DO ÁCIDO HIALURÔNICO PARA A CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS CRÔNICAS: REVISÃO SISTEMÁTICA"**, após terem inquirido a aluna e realizado a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua aprovação.

Curitiba, 08 de Maio de 2016.

Prof. MARINELLI JOAQUIM MEIER  
Presidente da Banca Examinadora (UFPR)

Prof. KARLA CROZETA  
Avaliador Externo (UFPR)

Prof. LUCIANA PUCHALSKI KALINKE  
Avaliador Interno (UFPR)

Prof. CAMILA MAGEL DE OLIVEIRA  
Avaliador Externo (UFPR)

Prof. PATRICIA KLARMANN ZIEGELMANN  
Avaliador Externo (UFRGS)

## RESUMO

As feridas crônicas são uma descontinuidade na pele, resultado de uma ação física ou térmica, e/ou consequência de uma doença subjacente. Incluem úlceras por pressão (UP), úlceras venosas, arteriais ou mistas (UV) e pé diabético. A fim de acelerar o processo de cicatrização dessas feridas, existem coberturas e agentes tópicos contendo o ácido hialurônico (AH), que retém a umidade e auxilia na resposta celular. Objetivo: Avaliar a efetividade e a segurança do ácido hialurônico nas coberturas e agentes tópicos na cicatrização das feridas crônicas quando comparados a outras coberturas, em pacientes adultos e idosos. Método: Revisão sistemática de acordo com as recomendações do *Handbook* da Colaboração Cochrane, os estudos incluídos foram ensaios clínicos randomizados (ECR) publicados ou não, que descrevam o uso do ácido hialurônico (coberturas ou agentes tópicos) para a promoção da cicatrização, em pelo menos um grupo, comparado a outras coberturas, utilizadas em feridas crônicas (úlceras por pressão, venosas, arteriais ou mista-etilogia e úlceras de pé diabético). Os desfechos de interesse foram: cicatrização completa, tempo para completar a cicatrização, efeitos adversos, qualidade de vida, dor, taxa de recorrência e alteração do tamanho da ferida. Investigado os seguintes bancos de dados eletrônicos: *The Cochrane Wounds Group Specialized Register*; CENTRAL; MEDLINE, EMBASE; EBSCO CINAHL. A qualidade metodológica foi avaliada por meio da "Ferramenta da Colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados". Resultados: Foram incluídos 15 estudos, dois avaliaram a UP, quatro avaliaram o pé diabético e nove UV. Todos os estudos foram classificados como alto risco de viés. Dois estudos viabilizaram a metanálise da **taxa de cicatrização** de úlceras plantares apresentaram um RR de 1,08 (IC 95%, 0,73 – 1,60). Conclusão: não há evidência suficiente da eficácia de coberturas contendo AH para cura de úlceras crônicas, as comparações entre os curativos não foram capazes de mostrar diferenças estatísticas significantes.

Palavras-chave: Enfermagem; Revisão Sistemática; feridas crônicas; ácido hialurônico, cicatrização, úlcera por pressão, pé diabético.

## **ABSTRACT**

Chronic wounds are a discontinuity in the skin, the result of a physical or thermal action, and / or consequence of an underlying disease. They include pressure ulcers (PU), venous, arterial or mixed ulcers (UV) and diabetic foot. In order to accelerate the healing process of such sores, there are covers and topical agents containing hyaluronic acid (HA), which retains moisture and aids in cellular response. Objective: To evaluate the effectiveness and safety of hyaluronic acid in coverage and topical agents in the healing of chronic wounds when compared to other classes, in adults and elderly patients. Method: Systematic review in accordance with the recommendations of the Handbook of the Cochrane Collaboration, the included studies were randomized controlled trials (RCTs) published or not, describing the use of hyaluronic acid (covers or topical agents) to promote healing in the least one group compared to other coverings, used in chronic wounds (pressure ulcers, venous, arterial or mixed-aetiology and diabetic foot ulcers). The outcomes of interest were complete healing, time to complete healing, adverse events, quality of life, pain, recurrence rate and change the size of the wound. Investigated the following electronic databases: The Cochrane Wounds Group Specialized Register; CENTRAL; MEDLINE, EMBASE; EBSCO CINAHL. Methodological quality was assessed using the "Cochrane Collaboration tool for assessing the risk of bias in randomized clinical trials." Results: 15 studies were included, two evaluated the UP, four rated the diabetic foot nine UV. All studies were classified as high risk of bias. Two studies enabled the meta-analysis of plantar ulcer healing rate showed an RR of 1.08 (95% CI, 0.73 to 1.60). Conclusion: insufficient evidence of efficacy of covers containing HA for healing chronic ulcers, comparisons between the dressings were not able to show statistically significant differences.

Keywords: Nursing; Systematic review; chronic wounds; hyaluronic acid, scarring, pressure ulcers, diabetic foot.

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>12</b>
1.1	OBJETIVO.....	20
<b>2</b>	<b>REFERENCIAL TEÓRICO.....</b>	<b>21</b>
2.1	ÁCIDO HIALURÔNICO (AH).....	21
2.2	USO TERAPÊUTICO DO ÁCIDO HIALURÔNICO NAS FERIDAS.....	23
2.3	CONCEITO DE FERIDA CRÔNICA.....	26
2.3.1	Úlceras por pressão .....	27
2.3.2	Úlceras venosas, arteriais ou mistas .....	28
2.3.3	Pé diabético.....	29
2.4	FISIOLOGIA DA CICATRIZAÇÃO .....	30
2.4.1	Fase1: Coagulação/Hemóstase .....	31
2.4.2	Fase 2: Inflamatória.....	34
2.4.3	Fase 3: A proliferação celular e reparação da matriz .....	36
2.4.4	Fase 4: Remodelação de tecido cicatricial .....	37
2.5	A PRÁTICA BASEADA EM EVIDÊNCIAS.....	38
2.5.1	Revisão sistemática na busca de evidências para tomada de decisões políticas em saúde .....	40
<b>3</b>	<b>MÉTODO.....</b>	<b>43</b>
3.1	LOCAL DO ESTUDO .....	43
3.2	TIPO DE ESTUDO .....	43
3.3	FORMULAÇÃO DA QUESTÃO DA REVISÃO .....	43
3.4.1	Critérios de Inclusão.....	44
3.4.1.1	Tipos de Estudos.....	44
3.4.1.2	Tipo de Participantes.....	45
3.4.1.3	Tipo de Intervenção.....	45
3.4.2	Tipos de Desfechos.....	45
3.4	BASES DE DADOS PARA IDENTIFICAÇÃO DOS ESTUDOS .....	46
3.5	SELEÇÃO DOS ESTUDOS .....	51
3.6	EXTRAÇÃO DOS DADOS .....	51
3.7	ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	52
3.8.1	Medidas de efeito do tratamento .....	52

3.8.2 Unidade de questões de análise .....	53
3.8.3 Heterogeneidade .....	53
3.8.4 Síntese de dados .....	53
<b>4 RESULTADOS.....</b>	<b>55</b>
4.1 CONCORDÂNCIA DOS AVALIADORES PELO ÍNDICE KAPPA .....	57
4.2 ARTIGOS EXCLUÍDOS.....	58
4.3 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS .....	58
4.4 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS .....	61
4.5 ÚLCERA POR PRESSÃO.....	63
4.6 PÉ DIABÉTICO .....	66
4.7 ÚLCERA VENOSA.....	71
4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA DO DESFECHO CICATRIZAÇÃO .....	78
4.9 GRADE.....	80
<b>5 DISCUSSÃO .....</b>	<b>81</b>
5.1 ENUNCIADO DOS ACHADOS DA REVISÃO.....	81
5.2 APLICABILIDADE DA EVIDÊNCIA .....	83
5.3 FORÇAS E FRAQUEZAS DAS EVIDÊNCIAS .....	83
<b>6 CONCLUSÕES .....</b>	<b>84</b>
6.1 IMPLICAÇÕES PARA PRÁTICA.....	84
6.2 IMPLICAÇÕES PARA PESQUISA.....	84
<b>7 APÊNDICES .....</b>	<b>96</b>
7.1 APÊNDICE I – FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS DOS ESTUDOS SELECIONADOS .....	96
7.2 ANEXO I - FERRAMENTA DA COLABORAÇÃO COCHRANE PARA AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS .....	100



## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DO ÁCIDO HIALURÔNICO.....	21
FIGURA 2 - FLUXOGRAMA DA BUSCA DOS ARTIGOS.....	56
FIGURA 3 - AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS SOBRE CADA DOMÍNIO E AS RESPECTIVAS PORCENTAGENS.....	59
FIGURA 4 - AVALIAÇÃO INDIVIDUAL DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA .....	60
FIGURA 5 - COMPARAÇÃO ENTRE HYALOGRAFT 3D COM LASERSKIN <i>VERSUS</i> CÚRATIVO COM GAZE NÃO-ADERENTE PARAFINADA NA CICATRIZAÇÃO DE ÚLCERAS PLANTARES. ....	79
FIGURA 6 - RESUMO DAS QUALIDADES DO GRADE.....	80

## LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - FUNÇÕES CARACTERÍSTICAS DESEJÁVEIS DE CURATIVOS.....	24
QUADRO 2 - RESUMO DE CICATRIZAÇÃO – PROCESSOS BIOLÓGICOS QUE ENVOLVEM ÁCIDO HIALURÔNICO. ....	26
QUADRO 3 - SINOPSE DAS ETAPAS DE CICATRIZAÇÃO .....	31
QUADRO 4 - FAMÍLIAS DE CRESCIMENTO – PRINCIPAIS FATORES E SUAS ATIVIDADES BIOLÓGICAS.....	33
QUADRO 5 - CITOCINAS E SUAS PROPRIEDADES BIOQUÍMICAS NA FASE INFLAMATÓRIA..	35
QUADRO 6 - ESTRATÉGIA DE BUSCA DE ACORDO COM O ACRÔNIMO PICO.....	44
QUADRO 7 - ESTRATÉGIA DE BUSCA CENTRAL.....	48
QUADRO 8 - ESTRATÉGIA DE BUSCA CINAHL .....	49
QUADRO 9 - ESTRATÉGIA DE BUSCA EMBASE .....	50
QUADRO 10 - ESTRATÉGIA DE BUSCA OVID/MEDLINE.....	51
QUADRO 11 - ÍNDICE GERAL KAPPA .....	57
QUADRO 12 - ESTUDOS EXCLUÍDOS E MOTIVO DA EXCLUSÃO .....	58
QUADRO 13 - RELAÇÃO DOS ESTUDOS SELECIONADOS DE ACORDO COM AUTOR, PAÍS, DELINEAMENTO DO ESTUDO, INTERVENÇÃO, CONTROLE E DESFECHOS.....	63
QUADRO 14 - ESTUDO, NÚMERO TOTAL DE PACIENTES, IDADE MÉDIA, PACIENTES MASCULINOS E FEMININOS, NÚMERO DE PACIENTES EM CADA GRUPO .....	64
QUADRO 15 - ESTUDO TEMPO DE TRATAMENTO E REDUÇÃO DA ÁREA DA ÚLCERA EM 15 DIAS, TEMPO DE TRATAMENTO E REDUÇÃO DA ÁREA DA ÚLCERA EM 36 DIAS.....	65
QUADRO 16 - ESTUDO, NÚMERO TOTAL DE PACIENTES, NÚMERO DE PACIENTES NO GRUPO INTERVENÇÃO E CONTROLE, IDADE MÉDIA DOS PACIENTES NO GRUPO INTERVENÇÃO E CONTROLE .....	66
QUADRO 17 - ESTUDO, NÚMERO DE ÚLCERAS CICATRIZADAS, TEMPO PARA ALCANÇAR A CICATRIZAÇÃO, REDUÇÃO DA ÁREA DA ÚLCERA.....	67
QUADRO 18 - ESTUDO, NÚMERO DE CICATRIZAÇÃO DE ÚLCERA PLANTAR, MEDIANA PARA COMPLETAR A CICATRIZAÇÃO DA ÚLCERA PLANTAR.....	68
QUADRO 19 - ESTUDO, NÚMERO DE CICATRIZAÇÃO DE ÚLCERA PLANTAR, MÉDIA PARA COMPLETAR A CICATRIZAÇÃO DA ÚLCERA DORSAL.....	69
QUADRO 20 - ESTUDO, LOCAL DO ESTUDO, NÚMERO TOTAL DE PACIENTES, NÚMERO DE PACIENTES NO GRUPO INTERVENÇÃO E CONTROLE, IDADE MÉDIA DOS PACIENTES NO GRUPO INTERVENÇÃO E CONTROLE .....	72

## LISTA DE SIGLAS E SIMBOLOS

ATS	- Avaliação de Tecnologias em Saúde
BFGF	- <i>Basic Fibroblast Growth Factor</i>
CAPES	- Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CD44	- <i>CD44 molecule</i>
CENTRAL	- <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>
CINAHL	- <i>Cumulative Index to Nursing and Allied Health</i>
CIT	- Comissão Inter Gestores Tripartite
CITEC	- Comissão de Incorporações de Tecnologias do Ministério da Saúde
CNS	- Conselho Nacional de Saúde
CTGF	- <i>Connective Tissue Growth Factor</i>
DECS	- Descritores em Ciências da Saúde
DM	- <i>Diabetes Mellitus</i>
DMP	- Cálculo da Diferença da Média Ponderada
EBE	- Enfermagem Baseada em Evidências
ECM	- <i>Extracellular Matrix</i>
ECR	- Ensaios Clínicos Randomizados
EGF	- <i>Epidermal Growth Factor</i>
Embase	- <i>Excerpta Medica Database</i>
FGF	- <i>Fibroblasts Growth Factor</i>
AH	- <i>Ácido Hialurônico</i>
IC	- Intervalos de Confiança
ID ICAM-1	- <i>Intercellular Adhesion Molecule-1</i>
IFN- $\gamma$	- <i>Interferon <math>\gamma</math></i>
IGF-1	- <i>Insulin like growth factor I</i>

IGF-II	- <i>Insulin like growth factor 2</i>
IL-1	- <i>Interleukin1</i>
IL-1 $\beta$	- <i>Interleukin1<math>\beta</math></i>
IL-10	- <i>Interleukin 10</i>
IL-2	- <i>Interleukin 2</i>
IL-4	- <i>Interleukin 4</i>
IL-6	- <i>Interleukin 6</i>
IL-8	- <i>Interleukin 8</i>
KGF	- <i>Keratinocyte Growth Factor</i>
LILACS	- Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MBE	- Medicina Baseada em Evidências
MEC	- Matriz Extracelular
MEDLINE	- <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
MeSH	- <i>Medical Subject Headings</i>
mmHg	- Milímetro de Mercúrio
MMP	- Metaloproteinases
OR	- <i>Odds Ratio</i>
PBE	- Prática Baseada em Evidências
PDGF	- <i>Platelet-Derived Growth Factor</i>
PDGF-AA	- <i>Platelet-Derived Growth Factor– AA</i>
PDGF-BB	- <i>Platelet-Derived Growth Factor– BB</i>
pH	- Potencial Hidrogênio
PMN	- Leucócitos Polimorfo Nucleares
PNGTS	- Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde
Rebrats	- Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde

RevMan	- <i>Review Manager</i>
RAHMM	- <i>Receptor for Hyaluronian-Mediated Motility</i>
RR	- Risco Relativo
SisRebrats	- Sistema de Informação da Rebrats
SOBENDE	- Associação Brasileira de Enfermagem em Dermatologia
SOBENFeE	- Sociedade Brasileira de Enfermagem em Feridas e Estética
SOBEST	- Associação Brasileira de Estomaterapia: estomas, feridas e incontinências
SOBRATAFE	- Sociedade Brasileira de Tratamento Avançado de Feridas
SUS	- Sistema Único de Saúde
TGF $\alpha$	- <i>Transforming Growth Factor <math>\alpha</math></i>
TGF $\beta$	- <i>Transforming Growth Factor <math>\beta</math></i>
TGF $\beta$ -1	- <i>Transforming Growth Factor <math>\beta</math>- 1</i>
TGF $\beta$ -2	- <i>Transforming Growth Factor <math>\beta</math> – 2</i>
TGF $\beta$ -3	- <i>Transforming Growth Factor <math>\beta</math> – 3</i>
TNF $\alpha$	- <i>Tumor Necrosis Factor <math>\alpha</math></i>
TRB	- TRB Pharma Indústria Química e Farmacêutica Ltda.
TSG-6	- <i>Total Sulphydril Groups 6</i>
UP	- Úlceras por Pressão
VAS	- <i>Escala Visual Analógica</i>
VEGF	- <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>

## 1 INTRODUÇÃO

A alteração na integridade da pele, membrana, mucosa ou nos tecidos e órgãos é denominada ferida, classificada de acordo com a **etiologia ou ato**: meios mecânicos, térmicos, químicos, traumáticos, cirúrgicos e radiogênicos; **patologias subjacentes**, tais como: diabetes *mellitus*, insuficiência venosa crônica e ou arterial, e, doenças imunológicas ou dermatológicas, **grau de contaminação**: contaminadas e não contaminadas, **profundidade das lesões**: superficial ou profunda, **tempo de existência** e **processo de cicatrização**: agudas ou crônicas (KUJATH; MICHELSEN, 2008; BOATENG et al., 2008; SMANIOTTO et al., 2012).

Na classificação das feridas por processo de cicatrização, as agudas são danos aos tecidos que curam completamente entre 8 a 12 semanas com cicatrizes mínimas. São ocasionadas mecanicamente devido a fatores externos, tais como: escoriações e ferimentos penetrantes, e por outros agentes como radiação, luz e produtos químicos corrosivos (BOATENG et al., 2008).

As feridas crônicas nesta pesquisa são descritas como uma deformidade ou uma descontinuidade na pele, resultado de uma ação física ou térmica, e/ou consequência de uma doença subjacente, que eventualmente, acarretam infecção e sepse (SCHULTZ et al., 2003; SWEENEY et al., 2012). Incluem úlceras por pressão (UP), úlceras venosas, arteriais ou mistas (UV) e pé diabético. Estas cicatrizam lentamente, ou, após 12 semanas, tendem a reaparecerem.

No Brasil, não há dados que mencionem o panorama nacional da incidência e prevalência das feridas crônicas, apenas revelam a ocorrência local das lesões, impacto psíquico, social e econômico (MANDELBAUM et al., 2003).

A incidência e a prevalência de feridas crônicas são elevadas, tais como pé diabético, úlceras por pressão e venosas (PORTER et al., 1995; COSTA et al., 2005; AMINI; PARVARESH, 2009; TAVERNER et al., 2011; MICHEL et al., 2012; BORTOLETTO et al., 2013). Além disso, refletem custos financeiros aos sistemas de saúde (público e privado) e sequelas aos portadores, como a perda de membros e de suas funções, bem como afastamento do trabalho e de atividades habituais (MANDELBAUM et al., 2003).

Ressalta-se que 40% a 70% das feridas crônicas curam após seis meses de tratamento, envolvem um processo de reparação complexo (SOUZA et al., 2013). A

cicatrização se inicia imediatamente após a ocorrência da lesão e depende de fatores intrínsecos ao paciente, como o estado nutricional, e por condições fisiológicas desfavoráveis, como: o diabetes, neoplasias, infecções, e outras características que interferem na sequência dos eventos desse processo (BOATENG et al., 2008; BELDON, 2010).

O tratamento é definido a partir da avaliação da ferida crônica, os profissionais determinam a cobertura ou o agente tópico adequado para protegê-la e que acelere o processo de cicatrização. Destacam-se entre esses recursos as coberturas desenvolvidas para reter e criar um ambiente úmido em torno da ferida, a fim de facilitar a cicatrização em até 50%, uma vez que o ambiente seco impede as ações autolíticas e proteolíticas dos macrófagos e enzimas (SCHULTZ et al., 2003; BOATENG et al., 2008). A umidade favorece a redução da dor, da fibrose e da taxa de infecção, além de proporcionar melhor resultado estético (SCHULTZ et al., 2003).

Existem diversas **coberturas** que proporcionam um meio úmido ideal para a cicatrização e que controlam o excesso de exsudato da ferida, tais como: hidrocolóides, espumas, alginatos, e ainda, os que são impregnados com prata e outras substâncias, como o ácido hialurônico (AH) (SCHULTZ et al., 2003). Entretanto, em muitos casos, as evidências<sup>1</sup> sobre a efetividade e a segurança do uso dessas tecnologias são escassas, o que justifica o desenvolvimento de trabalhos que demonstrem os reais benefícios para os pacientes com feridas crônicas.

Assim, esta pesquisa reunirá os estudos realizados sobre o tema em busca de evidências que demonstrem os efeitos da utilização do AH, objeto desse estudo no tratamento de feridas.

O AH é altamente higroscópico, ou seja, retém a umidade, e atrai significativa quantidade de água para o meio extracelular, o que contribui de forma benéfica para o processo de cicatrização. Promove um ambiente úmido, protege as

---

<sup>1</sup>A evidência abrange resultados de pesquisas e o consenso de especialistas reconhecidos, com a finalidade de nortear a decisão clínica, e, conseqüentemente reduzir os danos ao paciente. (ATALLAH; CASTRO, 1998; GALVÃO et al., 2002).

células da desidratação, auxilia na sua migração e mobilidade no leito da ferida (SANTOS et al., 2012). É um hidrato de carbono (de dissacarídeo), que é facilmente dissolvido produzindo um gel (NUSGENS, 2010).

O AH endógeno é sintetizado na membrana plasmática (FRASER et al., 1997), e é encontrado em tecidos extracelulares (COLLINS; BIRKINSHAW, 2013) em diferentes concentrações, principalmente nos fluidos articulares, bainhas de tendões e bursas (FRASER et al., 1997). Comercialmente o AH é produzido de tecidos animais (OH et al., 2010) e tem importância crescente no desenvolvimento de biomateriais (COLLINS; BIRKINSHAW, 2013). Estima-se que o mercado global anual de produtos à base de AH é de aproximadamente US\$ 1 bilhão (CALDAS PAN et al., 2013).

O *British National Formulary* reconhece as coberturas que contêm hialuronato de sódio, classificado como um tipo de hidrogel para uso direto na ferida ou para aplicação através de uma cobertura primária (em ambos os casos cobertos com um curativo secundário) (BRITISH MEDICAL ASSOCIATION AND ROYAL PHARMACEUTICAL SOCIETY OF GREAT BRITAIN, 2013). O hialuronato de sódio/ácido hialurônico é, eventualmente, combinado com antisséptico, como o iodo que pretende reduzir a carga bacteriana (BRITISH MEDICAL ASSOCIATION AND ROYAL PHARMACEUTICAL SOCIETY OF GREAT BRITAIN, 2013).

Tem sido sugerido que a aplicação de AH para feridas crônicas promove a cicatrização (CHEN; ABATANGELO, 1999; ANILKUMAR et al., 2011), possivelmente devido a um papel na inflamação nas fases de granulação e de cura da ferida (CHEN; ABATANGELO, 1999). Um dos mecanismos é sua capacidade de manter um ambiente úmido, o que ajuda na migração de células do leito da ferida (por exemplo, migração de fibroblastos e células endoteliais). Outros sugerem que AH reduz cicatrizes, fibrose e melhora a angiogênese (KNUDSON; KNUDSON, 1993; ZHU et al., 2006; DICKER et al., 2014) e tem efeitos anti-inflamatórios (CHEN; ABATANGELO, 1999; DICKER et al., 2014).

O processo de cicatrização se relaciona com o crescimento e regeneração dos tecidos agredidos, em estágios interdependentes e sobrepostos, nos quais vários componentes da matriz celular atuam em conjunto para restabelecer a integridade e a substituição do tecido lesado (BOATENG et al., 2008).

No que concerne à ferida crônica, a cicatrização tardia da lesão ocorre por duas razões principais, a saber: o retardo na cicatrização ou defeitos de



remodelação. O primeiro ocorre pelo acúmulo de metaloproteinases (MMP), colagenases e elastases, as quais destroem, em nível celular, prematuramente, o colágeno e os fatores de crescimento<sup>2</sup> (ABBADE, 2011). Os defeitos de remodelação da matriz extracelular (MEC) são atribuídos à falha na re-epitelização, inflamação prolongada, bem como a propensão para a colonização por bactérias e fungos (SCHULTZ et al., 2003).

Além disso, o exsudato de feridas crônicas é bioquimicamente distinto do fluido de feridas agudas. Os níveis de citocinas inflamatórias são persistentemente elevados, há um nível baixo de glicose, e acentuada atividade proteolítica, o que ocasiona a diminuição, ou até mesmo, o bloqueio da proliferação de células, tais como os queratinócitos, fibroblastos e células endoteliais (SCHULTZ et al., 2003).

Nessa direção, um dos principais cuidados no tratamento envolve a preparação do leito da ferida, o que implica em intervenções como o desbridamento e a limpeza, com a intenção de corrigir o desequilíbrio celular, que frequentemente está presente nas feridas crônicas (SCHULTZ et al., 2003; RANGEL; CALIRI, 2009).

Para isso, a primeira etapa é a avaliação sistemática do paciente e das lesões crônicas. É utilizado o acrônimo TIME (Tecido, Infecção, Manutenção da umidade, *Edge* – do inglês “bordas”), a fim de identificar os fatores que impedem a cicatrização (SCHULTZ et al., 2003; BOATENG et al., 2008; RANGEL; CALIRI, 2009; BEITZ, 2012).

Essa avaliação global elencará as intervenções necessárias de preparo do leito da ferida, a fim de corrigir o desequilíbrio celular, ou seja, reduzir a produção da citocinase MMP, aumentar os fatores de crescimento, remover as barreiras e acelerar a cicatrização endógena ou facilitar a eficácia de outras medidas terapêuticas (SCHULTZ et al., 2003; HOPPE; GRANICK, 2012).

Tratamento das feridas crônicas (UP, úlceras venosas/arteriais, pé diabéticos), incluem-se o controle da pressão/sobrecarga sobre os tecidos, da colonização bacteriana e da infecção, o reparo cirúrgico, a orientação de pacientes,

---

<sup>2</sup>Fatores de crescimento são substâncias reguladoras, sintetizadas e segregadas por várias células envolvidas na cicatrização de feridas, promovem a migração celular por quimiotaxia, a proliferação e a síntese dos componentes da matriz extracelular (GRANICK et al., 2012).

acompanhantes e profissionais, e, a implementação de programas de melhoria da qualidade nos serviços de saúde (SCHULTZ et al., 2003; BOATENG et al., 2008; RANGEL; CALIRI, 2009; BEITZ, 2012).

As **úlceras por pressão** são decorrentes de pressão não aliviada, combinada ou não à fricção e/ou cisalhamento. Pesquisas epidemiológicas nacionais, em instituições de cuidado ou no domicílio, citam que a prevalência dessas lesões varia de 5,9% a 68% em pacientes hospitalizados (CROZETA, 2009; DICCINI et al., 2009; CHAYAMITI; CALIRI, 2010; FREITAS et al., 2011; COSTA et al., 2013). Estudos internacionais apontam variação de 6,0% a 36% (CHEN et al., 2011; GUNNINGBERG et al., 2012; AMIR et al., 2013).

As **úlceras venosas** são decorrentes da insuficiência venosa crônica, afetam de 1% a 2% da população mundial, principalmente em pessoas acima de 65 anos (TAVERNER et al., 2011; HEYER et al., 2015). São prevalentes em pacientes de baixa renda, do sexo feminino, de etnia negra ou parda, com idade superior a 50 anos, sendo significativamente recorrentes (SOUZA et al., 2013). Nos Estados Unidos, estima-se que mais de seis milhões de pessoas possuem essa lesão, o que interfere diretamente na qualidade de vida (PORTER et al., 1995; COSTA et al., 2005; TAVERNER et al., 2011; MICHEL et al., 2012).

O **pé diabético** envolve um processo multifatorial associado com as alterações neurológicas e vasculares que resultam do diabetes mellitus (BARSHES et al., 2013; LEDOUX et al., 2013). Complicações associadas ao "pé diabético" envolvem necrose e deformidades, e úlceras de pé em pessoas com diabetes são caracterizadas pela destruição dos tecidos profundos, o que favorece a ocorrência de infecções ou complicações, ou ambos, e eventualmente, ocasiona a amputação do membro (BARSHES et al., 2013).

Esse agravo está presente em cerca de 85% dos pacientes com Diabetes Mellitus (DM) e metade das amputações são sua consequência (BORTOLETTO et al., 2013). O Inquérito Nacional de Fatores de Risco para Doenças Não-Transmissíveis do Irã, demonstrou que a prevalência de DM em cidadãos iranianos com idades entre 25 a 64 anos foi de 7,7% (2.000.000 indivíduos), e a prevalência de pé diabético foi de 2% a 4% (AMINI; PARVARESH, 2009). No Brasil, há cinco milhões de pessoas com Diabetes, dos quais, cerca de 50% não têm o diagnóstico, visto que identificam a doença quando as complicações já estão presentes. Dos 367

pacientes entrevistados e avaliados em um estudo nacional, 27,9% apresentaram risco de ulceração nos pés (BORTOLETTO et al., 2013).

O tratamento de feridas é um processo complexo e dinâmico, diretamente influenciado pela realização de avaliações sistematizadas, prescrições distintas de frequência e tipo de produto ou cobertura, necessários, de acordo com cada momento do processo cicatricial.

O crescente desenvolvimento de novos recursos para o tratamento de feridas crônicas ocorreu a partir de 1970. Contudo, no Brasil, a partir da década de 1990 que as coberturas “modernas” foram disponibilizadas, o que gerou, entre os profissionais de saúde, importantes questionamentos relativos à indicação e uso dessas. A pesquisa foi intensa, em especial nas universidades, por estudos controlados, em buscas de evidências sobre a segurança e a efetividade dos novos recursos (MANDELBAUM et al., 2003).

Diante da variedade de tipos de coberturas e agentes tópicos com a finalidade de manutenção do meio úmido a tomada de decisão do enfermeiro deve considerar as propriedades físicas e o desempenho clínico, de acordo com a etiologia da ferida e a fase de cicatrização em que ela se encontra (BOATENG et al., 2008). Isso demonstra a necessidade de pesquisas que verifiquem a efetividade dos recursos e produtos existentes no mercado.

O conhecimento sobre os aspectos que dificultam a cicatrização das feridas crônicas é relevante para a busca de evidências que demonstrem a efetividade e a segurança dos agentes tópicos e/ou coberturas. Estas são capazes de interferir ou otimizar o processo de cicatrização, sendo de interesse principalmente para o enfermeiro, responsável pela prescrição do tratamento e realização dos curativos.

Todavia, a existência de estudos isolados não garante a indicação nem o resultado benéfico do uso desses produtos, uma vez que não são generalizados para todas as populações. Em virtude disso, surgiu na Inglaterra, com o epidemiologista Archibald *Cochrane*, o paradigma da Prática Baseada em Evidências (PBE), cujo avanço tecnológico intensificou tanto o acesso aos resultados dos trabalhos científicos quanto o desenvolvimento de metodologia de pesquisa como a revisão sistemática (CLARIDGE; FABIAN, 2005). Desse modo, as pesquisas que compilem e avaliem os diversos estudos existentes são imprescindíveis na busca de evidências que indiquem o uso das coberturas e agentes tópicos com segurança para o paciente.

Estudos em animais e humanos têm sido realizados acerca do uso do AH, por suas características peculiares (ABATANGELO et al., 1983; LEES et al., 1995; LU et al., 2000; REN et al., 2004; ABBRUZZESE et al., 2009; ANILKUMAR et al., 2011; SANTOS et al., 2012; KONDO; KUROYANAGI, 2012; ZHAO et al., 2013). Várias instituições coordenam pesquisas sobre as múltiplas tecnologias, materiais, recursos e procedimentos relativos à prevenção e ao tratamento das lesões crônicas, mas não especificamente ao AH (MANDELBAUM et al., 2003).

Nesta pesquisa, optou-se pela revisão sistemática, que possui uma busca ampla e exaustiva de estudos primários sobre uma pergunta ou intervenção clínica, seleção dos trabalhos com o uso de critérios, avaliação crítica da qualidade das pesquisas e síntese dos resultados em conformidade com um método pré-determinado, a fim de explicitar a solução do problema para integrar a melhor evidência disponível ao cuidado em saúde (FERNANDES; GALVÃO, 2013).

Revisões sistemáticas da literatura, incluindo metanálise são inestimáveis atividades científicas, pois estabelecem se as descobertas científicas são consistentes e generalizáveis entre as populações, configurações e variações de tratamento, ou se resultados variam significativamente por subconjuntos particulares (MULROW, 1994).

Considerando o exposto, questiona-se a segurança e a eficácia do uso do AH na cicatrização das feridas crônicas, por meio de revisão sistemática.

O agrupamento e a avaliação de resultados de ensaios clínicos randomizados<sup>3</sup> pretende preencher com evidências as lacunas existentes, ou sugerir quais estudos ainda são imprescindíveis.

Isso se justifica pela escassez de pesquisas que indiquem evidências para o uso do AH no tratamento de feridas crônicas, ratificado também pelas organizações brasileiras, tais como: Associação Brasileira de Estomaterapia: estomas, feridas e incontinências (SOBEST), Associação Brasileira de Enfermagem em Dermatologia (SOBENDE), Sociedade Brasileira de Enfermagem em Feridas e Estética (SOBENFeE), e Sociedade Brasileira de Tratamento Avançado de Feridas (SOBRATAFE). As diretrizes e/ou manuais disponibilizados por essas organizações não mencionam o AH como tratamento de escolha para as feridas crônicas (GRUPO DE TRABALHO INTERNACIONAL SOBRE PÉ DIABÉTICO, 2001; BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE; SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE; et al., 2006; BRASIL et al., 2013).

As evidências disponíveis para o tratamento de feridas crônicas no Sistema de Informação da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (SisRebrats) ainda é incipiente e incluem apenas três estudos, relativos ao uso do curativo de carboximetilcelulose para queimaduras, e nenhum sobre o AH.

No cenário internacional, foram pesquisadas as associações científicas *Wound, Ostomy, Continence Nurses Society*, *National Guideline Clearing House*, e *Agency for Health-care Research and Quality*, pelas quais estão disponibilizados trabalhos relativos ao tratamento de feridas crônicas, porém, dentre eles, nenhum tratado sobre o objeto dessa pesquisa.

De acordo com o exposto, percebeu-se que, de maneira geral, as publicações relacionadas a recursos, tecnologias e procedimentos para o tratamento de feridas

---

<sup>3</sup>Ensaio clínico randomizado é estudo experimental, desenvolvido em seres humanos e que visa o conhecimento do efeito de intervenções em saúde. (SOUZA, 2009). A qualidade dos estudos pode ser variável, e os estudos individuais podem produzir resultados contraditórios. Portanto, é importante que as decisões de cuidados de saúde não sejam baseadas exclusivamente em um ou dois estudos desconsiderando as demais informações de pesquisa disponíveis sobre o assunto (AKOBENG, 2005).

são fragmentadas, consistindo em relatos isolados sobre um ou outro tipo de agente tópico ou cobertura em alguns tipos de lesões. As pesquisas são frequentemente descontinuadas, e os resultados não trazem evidências precisas quanto ao custo/benefício (MANDELBAUM et al., 2003; EBERHARDT et al., 2015). Além disso, após uma revisão sistemática preliminar, resultou em estudos isolados e revisões sistemáticas desatualizadas, relativo ao uso do ácido hialurônico no tratamento de feridas, como propõe esta revisão sistemática.

Assim, nesta revisão sistemática, tem-se como pergunta: Qual a efetividade e a segurança do ácido hialurônico em coberturas e agentes tópicos na cicatrização das feridas crônicas quando comparados a outras coberturas, em pacientes adultos e idosos?

## 1.1 OBJETIVO

Avaliar a efetividade e a segurança do ácido hialurônico nas coberturas e agentes tópicos na cicatrização das feridas crônicas quando comparados com qualquer, em pacientes adultos e idosos.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

Nesse capítulo foram abordados o uso do ácido hialurônico, o conceito e classificação da ferida crônica, a fisiologia da cicatrização, a Prática Baseada em Evidências (PBE) e sua relação com a área de saúde e com as políticas públicas, bem como a utilização da Revisão Sistemática para a busca da melhor evidência disponível no tratamento das feridas crônicas.

### 2.1 ÁCIDO HIALURÔNICO (AH)

O AH é um carboidrato, dissacarídeo, componente principal da matriz extracelular. Constitui associações com o colágeno, a fibrina e outras moléculas da matriz e sua estrutura química foi completamente conservada ao longo da evolução (CHEN; ABATANGELO, 1999). O nome “ácido hialurônico” foi atribuído, em 1984, de acordo com a nomenclatura internacional de polissacarídeos, baseado no termo grego "*hyalos*" (vítreo) e no termo eurônicos, devido à presença do ácido hexurônico (NUSGENS, 2010).

Observa-se na Figura 1 a representação gráfica da estrutura do AH.

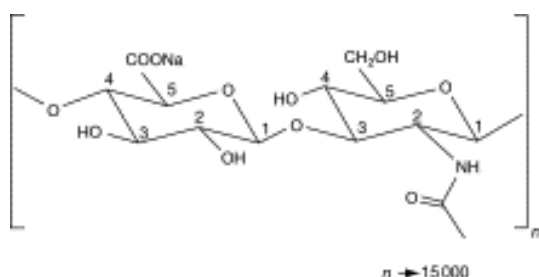


FIGURA 1 - REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DO ÁCIDO HIALURÔNICO  
FONTE: (DUCHEYNE et al., 2011).

Com propriedades higroscópica, reológica e viscoelástica, o AH afeta o comportamento celular, influenciando o macro e microambiente por meio de suas interações com as células e outros componentes da matriz extracelular (CHEN; ABATANGELO, 1999).

O AH está presente na matriz intracelular dos vegetais, nos tecidos e fluidos dos animais vertebrados e em algumas bactérias. É sintetizado na membrana plasmática e, após a síntese, é diretamente liberado para o espaço extracelular

(FRASER et al., 1997). O hialuronano recém-sintetizado proporciona um micro-ambiente altamente hidratado, o que facilita o desprendimento de células durante a mitose e migração (CHEN; ABATANGELO, 1999).

Uma das suas principais funções é estabilizar a estrutura da membrana extracelular com as superfícies das células (FRASER et al., 1997). Sendo que uma resposta precoce à lesão dos tecidos inclui a formação de uma matriz temporária rica em hialuronano e fibrina que suporta o fluxo de fibroblastos e células endoteliais no local da ferida e a subsequente formação de tecido de granulação (CHEN; ABATANGELO, 1999).

Modifica o comportamento celular por meio das complexas interações celulares pelos eventos de ligação de receptores (CD44, RAHMM e ICAM-1), que levam diretamente a alteração da expressão do gene específico, com os demais componentes da matriz extracelular (CHEN; ABATANGELO, 1999).

Quando se liga ao receptor CD44 ocorre uma variedade de eventos fisiológicos, incluindo a adesão célula-célula e a adesão célula-substrato, migração de células, proliferação e ativação, assim como a captação e a degradação de AH. A expressão do RAHMM (receptor para a motilidade mediada hialuronano) nas superfícies celulares está associada com a movimentação celular, incluindo a migração de fibroblastos e de células tumorais altamente metastáticas. A Molécula-1 de adesão intracelular (ICAM-1) é um passo inicial importante na ativação inflamatória, o que pode contribuir para o controle da ação inflamatória ICAM-1 mediada (CHEN; ABATANGELO, 1999).

Outros efeitos como a homeostase da lubrificação das articulações e filtração e regulação da distribuição de proteína do plasma, são a ele atribuídos devido as suas propriedades físico-químicas (FRASER et al., 1997).

É justamente por suas características de lubrificação, pelas propriedades de amortecimento e pela atividade anti-inflamatória que o AH exerce, que é indicado para tratar os problemas de osteoartrite, por exemplo, e em menor extensão, para tratar os problemas de artrite reumatóide. Um estudo apontou que o uso do AH na dose de 20mg, em injeções semanais intra-articulares foram capazes de melhorar a dor no joelho e promover o movimento articular em pacientes com osteoartrite. Em comparação com outras terapias, observou-se efeito prolongado logo depois da descontinuação do tratamento, bem como uma tolerância ótima (GOA; BENFIELD, 1994).



Na cirurgia oftalmológica, em especial a de cataratas, o AH tem sido utilizado como ferramenta, por ser um polissacarídeo natural com propriedade viscoelástica, desempenha o papel de facilitar os procedimentos e proteger o endotélio corneano (GOA; BENFIELD, 1994).

Portanto, verifica-se uma gama de indicações terapêuticas do AH, sendo que seu uso no tratamento de feridas será abordado a seguir.

## 2.2 USO TERAPÊUTICO DO ÁCIDO HIALURÔNICO NAS FERIDAS

No mercado estão disponíveis aproximadamente 2.500 materiais relacionados ao tratamento de feridas agudas e crônicas, desde simples coberturas, soluções para higienização e antissepsia até os mais complexos tipos de curativos, chamados "curativos inteligentes" ou "bioativos", que interferem de forma ativa nas diversas fases do processo cicatricial, dos vários tipos de feridas (MANDELBAUM et al., 2003).

Esses produtos para tratamentos de feridas são reunidos em dois grupos: agentes tópicos e curativos. Os agentes tópicos são aplicados diretamente sobre o leito da ferida ou destinados à limpeza ou proteção da área em seu redor. Curativos ou coberturas, são recursos que cobrem a ferida, e são classificados em primários e secundários. As coberturas primárias são usadas em contato direto com o tecido lesado, e as secundárias, quando colocadas sobre o curativo primário (MANDELBAUM et al., 2003).

As funções das coberturas simples (gases, chumaço) no tratamento das feridas consistem em parar o sangramento, absorver exsudatos. Os biocomponentes adicionais (proteínas de adesão e fatores de crescimento) que aumentam a reparação por meio das suas propriedades de interagirem com as células e consequentemente promovendo a cicatrização (ANILKUMAR et al., 2011). Podem, ainda, proporcionar um ambiente em que a cura da ferida ocorra no menor tempo possível, livre de complicações e mantenha a aparência estética e uma cicatriz mecanicamente estável (MANDELBAUM et al., 2003; KUJATH; MICHELSEN, 2008; BOATENG et al., 2008). No QUADRO 1 estão resumidas as características desejáveis e o efeito no processo de cicatrização dos curativos ideais.

<b>CARACTERÍSTICAS DESEJÁVEIS</b>	<b>EFEITO CLÍNICO PARA A CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS</b>
Desbridamento	Melhora a migração de leucócitos para o leito da ferida e suporta a acumulação de enzimas. Reduz o tecido necrótico, corpos estranhos e partículas que prolongam a fase inflamatória e servem de meio para o crescimento bacteriano.
Fornecer ou manter um ambiente úmido	Impede dessecação e morte celular, aumenta a migração epidérmica, promove a angiogênese e síntese de tecido conjuntivo e suporta autólise de reidratação de tecido desidratado.
Troca gasosa (vapor de água e ar)	Permeabilidade ao vapor de água e o controle da quantidade de exsudato, mantendo baixos níveis de oxigênio dos tecidos, pois estimulam a angiogênese.
Prevenir a infecção: Proteger a ferida da invasão bacteriana	Infecção prolonga a fase inflamatória e atrasa a síntese de colágeno, inibe a migração epidérmica e induz danos no tecido. Feridas infectadas possuem odor desagradável.
Isolamento térmico	A temperatura do tecido normal melhora o fluxo de sangue para o leito da ferida e melhora a migração das células.
Baixa adesão. Protege a ferida do trauma	Curativos muito aderentes e de difícil remoção podem causar dor e danos ao tecido circundante.

QUADRO 1 - FUNÇÕES CARACTERÍSTICAS DESEJÁVEIS DE CURATIVOS

FONTE: (BOATENG et al., 2008).

Na história observa-se que a manutenção da umidade no leito da ferida, muitas vezes foi questionada, entretanto, pesquisas recentes demonstraram que essa favorece a cicatrização. Por consequência, coberturas oclusivas retêm e criam um ambiente úmido em torno da ferida, a fim de facilitar a cicatrização em até 50%, pois o ambiente seco impede as ações autolíticas e proteolíticas dos macrófagos e enzimas (SCHULTZ et al., 2003; BOATENG et al., 2008).

Os benefícios desse ambiente são: auxiliar a migração das células, alteração nos níveis de pH e oxigenação, manutenção de um gradiente elétrico e a retenção do exsudato, redução da dor, fibrose, taxa de infecção e melhor resultado estético (SCHULTZ et al., 2003).

O AH é uma das moléculas mais higroscópicas na natureza, ou seja, retém a umidade, e atrai volume significativo de água para o meio extracelular, o que contribui de forma benéfica para o processo de cicatrização. Promove um ambiente úmido, protege as células da desidratação e auxilia na mobilidade epitelial, na proliferação, na regeneração e na remodelação (CHEN; ABATANGELO, 1999; ANILKUMAR et al., 2011; SANTOS et al., 2012).

Além disso, o AH exógeno na cicatrização de feridas tem a vantagem de que possui baixa toxicidade e ação anti-inflamatória (ANILKUMAR et al., 2011).

Devido à complexidade e às diversas fases do processo de cicatrização, existe a necessidade de combinar as coberturas, por exemplo, as coberturas de gaze e solução fisiológica são úteis para as fases iniciais do processo de cura da ferida para absorver o sangue e o exsudato, outra proporcionam ambiente úmido durante os últimos estágios de cicatrização, enquanto algumas coberturas medicamentosas e com biomateriais participam ativamente em todas as fases do processo curativo de ferida (BOATENG et al., 2008).

O AH, quando impregnado na folha de fibrina, age como um sistema de entrega para além da propriedade hemostática, já que as folhas deixadas no leito da ferida melhoram a retenção de umidade, o que por sua vez pode acelerar o processo de cicatrização. A fibrina e o ácido hialurônico possuem propriedades distintas com efeito sinérgico adicional de um sobre o outro, tornando desejável o uso de ambos os materiais (ANILKUMAR et al., 2011).

O hialuronato e o AH em pó associados ao alginato levemente reticulado (mcALG), cobre facilmente a área da ferida do tecido do peritônio, em cirurgias bariátricas, cuja composição foi altamente eficaz à prevenção da aderência de tecidos peritoneais (OH et al., 2013).

O processo biológico de cicatrização que envolve o AH está demonstrado no QUADRO 2, com o seu mecanismo de ação nas diferentes fases e processos de recuperação tissular.

FASE	PROCESSO	MECANISMO
Fase Inflamatória	Ativação da inflamação	Melhoria da infiltração de células. Aumento de citocinas pró-inflamatórias TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ e IL-8 através de um CD44 - mecanismo mediado. Facilita a adesão primária de linfócitos citocinas ativadas ao endotélio.
	Moderação da inflamação	Eliminação de radicais livres e propriedades antioxidantes TSG-6 e $\alpha$ I mediada inibição de proteases inflamatórias.
Granulação	Proliferação celular	Síntese de ácido hialurônico facilita a separação celular e mitose.
	Migração celular	O aumento da síntese de ácido hialurônico proporciona tecido de granulação, de matriz aberta, hidratada que facilita a migração de células. <i>Migração mediada pelo receptor de células, por exemplo, CD44, RAHMM.</i>
	Angiogênese	Propriedades angiogênicas de baixo peso molecular de ácido hialurônico oligossacarídeos.
Re-epitelização	Funções de queratinócitos	Matriz de ácido hialurônico rico é associado com proliferação de queratinócitos basais. Facilita a migração dos queratinócitos através de um mecanismo mediado por CD44.
Remodelação	Cicatriz	Matriz rica em ácido hialurônico pode reduzir a deposição de colágeno, levando a reduzir cicatrizes como pode ser visto na cicatrização fetal.

QUADRO 2 - RESUMO DE CICATRIZAÇÃO – PROCESSOS BIOLÓGICOS QUE ENVOLVEM ÁCIDO HIALURÔNICO.

FONTE:(CHEN; ABATANGELO, 1999) – adaptado.

Portanto, a aplicação do AH no tratamento de feridas, por suas características favoráveis pode de atuar de forma positiva em todas as fases do processo de cicatrização, o que justifica essa RS..

## 2.3 CONCEITO DE FERIDA CRÔNICA

A ferida crônica é conceituada como a perda da pele e de uma ou mais estruturas de base sem cura dentro de 8 semanas (SWEENEY et al., 2012; SCHMITZ, 2013). Possui natureza inflamatória complexa e, por consequência, produz um volume de exsudato importante. Essa exsudação excessiva intervém negativamente no processo de cicatrização, pois contém substâncias prejudiciais para a proliferação celular (SCHULTZ et al., 2003).

As úlceras são classificadas segundo a etiologia tipo: úlceras neurotróficas (decorrentes de hanseníase, diabetes mellitus, alcoolismo), úlceras por pressão, úlceras venosas e arteriais ou mistas (SIMON et al., 2004).

### 2.3.1 Úlceras por pressão

São lesões decorrentes de pressão não aliviada, combinada ou não à fricção e/ou cisalhamento, que resultam em danos à pele e aos tecidos adjacentes (subcutâneo, músculos, articulações e ossos), ocorrem geralmente sobre uma proeminência óssea (DICCINI et al., 2009; NPUAP; EPUAP, 2014).

Possuem desenvolvimento célere, relacionado a fatores de risco extrínsecos e intrínsecos. São classificadas em estágios I, II, III e IV de acordo com os danos observados nos tecidos (DICCINI et al., 2009; NPUAP; EPUAP, 2014).

Dentre os fatores de risco extrínsecos aponta-se a umidade exagerada da pele, má perfusão, estressores mecânicos, estiramento e fricção da pele durante o posicionamento do paciente, e a negatividade, definida como efeito indesejado, causado pela permanência de materiais, entre o paciente e a superfície dos artefatos utilizados para a redução de pressão em regiões corporais como as proeminências ósseas (BARBOSA et al., 2011; BEITZ, 2012). Ainda, a pressão não aliviada é o principal fator, estima-se que níveis entre 60 a 580/mmHg, durante o período de uma a seis horas, ocasiona lesão à pele (COSTA et al., 2005; NATIONAL PRESSURE ULCER ADVISORY PANEL, 2007; LIMA; GUERRA, 2011).

Em relação aos fatores intrínsecos incluem: idade, estresse, outras comorbidades como diabetes ou neoplasia, estado nutricional, superfície corporal, condição clínica e risco anestésico (BARBOSA et al., 2011; BEITZ, 2012).

A ocorrência de úlceras por pressão prolonga o tratamento do paciente, dificulta a reabilitação, aumenta a mortalidade e os custos hospitalares (URSI, 2010; LIMA; GUERRA, 2011). De maneira geral, os custos com o tratamento de UP no sistema de saúde holandês constituem de 0,1% a 1% do total global (entre € 89 milhões e € 1,9 bilhões) (MAKAI et al., 2010).

Uma pesquisa, realizada no Brasil, avaliou que o custo total para o tratamento da UP estágio II com curativos industrializados, em uma clínica neurocirúrgica, foi de aproximadamente R\$ 122,00 por paciente/dia, esse custo aumentou de acordo com a evolução do grau de lesão tecidual (LIMA; GUERRA, 2011).

### 2.3.2 Úlceras venosas, arteriais ou mistas

A maioria das úlceras de perna são de origem vascular (85%), incluindo as venosas (60%), arteriais e àquelas que combinam ambos os tipos. São causadas por falha dos mecanismos de retorno venoso dos membros inferiores (por exemplo, válvulas danificadas, traumas do passado após trombose venosa profunda), que resulta em insuficiência venosa crônica<sup>4</sup> (VELASCO, 2011; EDWARDS et al., 2013; LAZARUS et al., 2013).

As demais etiologias das úlceras de pernas são as neuropatias ocasionadas pelo diabetes (5%) e para as demais (10%), que possuem origem essencialmente dermatológicas, causadas por uma variedade de condições, incluindo vasculite, infecções, tumor, imobilidade e pressão, pioderma gangrenoso e necrobiose lipóidica (VELASCO, 2011; LAZARUS et al., 2013).

Nesse tópico, as úlceras venosas e arteriais serão detalhadas, pois são as principais causas de úlceras de perna e atingem de 1% a 3% dos portadores de insuficiência venosa crônica. Sua localização mais característica é no terço distal da face medial da perna, adjacente ao maléolo medial (LOPES et al., 2013).

O processo de cicatrização de úlceras venosas é tipicamente de longa duração, e varia de seis a oito meses, sendo que em alguns casos duram um ano ou até mesmo décadas (VELASCO, 2011).

As úlceras venosas crônicas afetam entre 500 mil e 2 milhões de pessoas anualmente nos Estados Unidos (LAZARUS et al., 2013). Sua prevalência tende a aumentar devido ao envelhecimento da população (LAZARUS et al., 2013). Citam-se outros dois fatores de risco: a obesidade e a imobilidade. Os pacientes mais jovens com insuficiência venosa crônica grave evitam a ulceração em virtude de sua mobilidade, o que mantém a função da bomba muscular da panturrilha (SIMON et al., 2004; LAZARUS et al., 2013).

---

<sup>4</sup> Conceitua-se insuficiência venosa crônica (IVC) como uma disfunção do sistema circulatório venoso, causado por incompetência valvular, que pode estar associada ou não à obstrução do fluxo venoso (LOPES et al., 2013).

Os impactos sociais e financeiros são consideráveis nos países ocidentais devido ao custo dos diagnósticos e tratamento, ao afastamento do trabalho e das atividades diárias. Para o paciente as principais complicações são a imobilidade devido à dor, infecção, depressão e diminuição da qualidade de vida (EDWARDS et al., 2013; LOPES et al., 2013).

No Brasil, em relação aos impactos financeiros, um estudo avaliou o custo do tratamento da úlcera venosa com a Bota de Unna, considerando os materiais utilizados e o valor da hora de trabalho das enfermeiras e auxiliares de enfermagem, os gastos oscilaram entre US\$ 25,83 e US\$ 29,83 (BAPTISTA; CASTILHO, 2006). Outro estudo comparou os custos diretos do tratamento de úlceras venosas com gel de carboximetilcelulose nos ambientes domiciliar (US\$ 851,13) e ambulatorial (US\$ 2264,98) (OLIVEIRA; OLIVEIRA, 2015).

### 2.3.3 Pé diabético

O pé diabético é uma infecção, ulceração ou destruição de tecidos profundos dos pés, associados com neuropatia e (ou) doença arterial periférica em membros inferiores de pessoas com diabetes (PETERS; LIPSKY, 2013). É uma das morbidades mais devastadoras que tem como consequência eventual a amputação não traumática do membro inferior e é a razão mais comum para internação entre as pessoas com diabetes (ABU-QAMAR, 2006).

Em relação aos aspectos etiológicos, evidências sugerem que não existe uma causa, mas a presença de alguns fatores, como: controle deficiente da glicemia, envelhecimento, tempo de adoecimento, tabagismo e situação econômica desfavorável (ABU-QAMAR, 2006).

Os sinais clínicos e sintomas clássicos são ocasionados pela inflamação (ou seja, vermelhidão, calor, endurecimento, dor/sensibilidade e perda de função dos pés) (PETERS; LIPSKY, 2013).

O pé diabético possui impactos financeiros relevantes. Na Suécia, o custo para o tratamento de uma infecção no pé diabético varia de U\$ 30.000,00 sem amputação e U\$ 58.000,00 com amputação (PETERS; LIPSKY, 2013).

Outro estudo apresenta que o custo aumenta de 10% a 30% no tratamento das pessoas com diabetes tipo 2 se existe a presença de doença vascular periférica, se associada à neuropatia periférica representa um aumento de 27%. Além disso, as

intervenções cirúrgicas nos pés diabéticos requerem o adicional de até 30%, quando comparadas entre pessoas com e sem diabetes (ABU-QAMAR, 2006).

## 2.4 FISIOLOGIA DA CICATRIZAÇÃO

Cuidar de um paciente acometido por feridas crônicas exige profundo conhecimento sobre a fisiologia da cicatrização, sendo pré-requisito essencial para otimizar o processo de cura e prevenir as complicações (STRODTBECK, 2001; BELDON, 2010).

O processo de cicatrização ou reparação de feridas ocorre pela regeneração espontânea da epiderme ou do tecido conjuntivo. Ocorre independentemente da forma de como aconteceu a lesão, seja por trauma de tecidos moles ou incisão cirúrgica. A profundidade é o que determina forma de cicatrização e a classificação ocorre em três categorias: primeira intenção, segunda intenção e terceira intenção (BELDON, 2010).

A intenção primária envolve a aproximação das bordas da ferida de uma laceração ou ferida cirúrgica por suturas, grampos ou fitas adesivas. A regeneração é praticamente imediata, ocorre dentro de 7 a 10 dias (BELDON, 2010).

A intenção secundária ocorre quando as bordas não podem ser aproximadas. A ferida será preenchida lentamente com tecido conjuntivo. Normalmente, este tipo de cicatrização ocorre em pacientes com co-morbidades subjacentes (úlceras vasculares ou de pressão) ou em pacientes com pós-operatório que desenvolveram deiscência (devido à infecção ou hematoma) (BELDON, 2010).

A cicatrização de feridas por terceira intenção, muitas vezes chamada de "intenção primária tardia", ocorre após a abertura da ferida devido à infecção ou contaminação. Os tecidos não viáveis são removidos, e na sequência as bordas são aproximadas e a cura continua como por intenção primária (BELDON, 2010).

O processo de cicatrização é amplamente pesquisado e analisado. Vários autores utilizam uma descrição que compreende quatro etapas sequenciais (QUADRO 3) e sobrepostas, independentemente da quantidade de tecido lesionado, são elas: coagulação/hemostasia; inflamação; proliferação de células e reparação da matriz; epitelização e remodelação do tecido cicatricial. Envolvem complexos mecanismos bioquímicos e celulares (STRODTBECK, 2001; SCHULTZ et al., 2003; BOATENG et al., 2008; BEITZ, 2012).



ETAPAS	INICIO E DURAÇÃO	DEFINIÇÃO
Coagulação/hemostase	Ocorre imediatamente no momento da lesão e finda em poucas horas.	Deposita selos provisórios da matriz local e inicia o processo de cicatrização de feridas.
Inflamação	Inicia após a hemostase, tem o seu término dentro das primeiras 24 a 72 horas, pode durar até 5-7 dias após a lesão.	Desencadeado por vários mediadores liberados por células do tecido lesado e capilares, as plaquetas e citocinas são ativadas.
Proliferação de células e reparação da matriz	Ocorre tipicamente de 1 a 3 semanas após a lesão.	A integridade estrutural é restaurada com o tecido de granulação que preenche a lesão.
Epitelização e remodelação do tecido cicatricial	Começa cerca de 3 semanas após a lesão e pode levar de meses a vários anos para atingir a conclusão fisiológica.	A superfície da ferida é coberta com nova pele e novo sistema vascular. Essa etapa é responsável pela maturação do tecido de granulação em tecido conjuntivo maduro e (ou) cicatriz.

QUADRO 3 - SINOPSE DAS ETAPAS DE CICATRIZAÇÃO

FONTE: (STRODTBECK, 2001; SCHULTZ et al., 2003; BOATENG et al., 2008).

Outros autores defendem a necessidade do entendimento do processo de cicatrização para além do nível celular, ou seja, no contexto molecular, pois os curativos especiais têm efeito em um ou mais desses aspectos (BOATENG et al., 2008).

Será abordado o processo de cicatrização destaca-se que o ácido hialurônico está presente na pele, o que tem suscitado pesquisas relacionadas às complexas interações baseadas em mediadores inflamatórios e citocinas, como por exemplo, a manipulação de moléculas específicas que, eventualmente, afetam a cicatrização de feridas e suas interações com as células e com a matriz extracelular (SANTOS et al., 2012).

#### 2.4.1 Fase1: Coagulação/Hemóstase

Na ocorrência de uma injúria ou lesão tecidual existe o extravasamento de sangue, denominado hemorragia, que preenche a área lesada com plasma e elementos celulares que além de “lavar” os micro-organismos ou antígenos presentes na ferida, ativam a hemostase pela vasoconstrição para reduzir a perda sanguínea (STRODTBECK, 2001; BELDON, 2010).

As plaquetas, as principais células desta fase, aderem à parede dos vasos sanguíneos lesionados e ao colágeno exposto na matriz extracelular (MEC), o que desencadeia a liberação das plaquetas, citocinas, fatores de crescimento e de

numerosos mediadores pró-inflamatórios o que resulta na ativação das vias de coagulação intrínseca e extrínseca, e consequentemente, na formação do coágulo de fibrina, evitando a perda de sangue e a entrada de micro-organismos (STRODTBECK, 2001; BALBINO et al., 2005; BELDON, 2010; BEITZ, 2012).

O coágulo de fibrina é composto de fibrina e fibronectina, e possui como função sustentar e guiar a entrada de fibroblastos e queratinócitos. Devido a sua capacidade de quimiotaxia para as células responsáveis pelo depósito de colágeno, também serve como um molde para a matriz extracelular (STRODTBECK, 2001).

No decorrer da fase de coagulação após a lesão, as plaquetas liberam um número de mediadores solúveis: *Platelet-Derived Growth Factor* (PDGF), *Insulin-like Growth Factor-1* (IGF-1), *Epidermal Growth Factor* (EGF), *Fibroblasts Growth Factor* (FGF), e *Transforming Growth Factor*  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) (STRODTBECK, 2001; SCHULTZ et al., 2003; BALBINO et al., 2005; BOATENG et al., 2008; BELDON, 2010).

Estes fatores de crescimento, genericamente, promovem a mitogênese e desencadeiam a proliferação das células epiteliais, fibroblastos e endoteliais vasculares (QUADRO 4). Também são responsáveis por uma gama de processos moleculares, incluindo a migração dirigida de células alvo (quimiotaxia) de fibroblastos e queratinócitos, a síntese de colágeno e outras proteínas da MEC, a regulação da circulação da célula. Ainda, no microambiente da ferida promovem a síntese de enzimas necessárias para remodelar o tecido conjuntivo recém-formado (STRODTBECK, 2001; SCHULTZ et al., 2003; BELDON, 2010).

FAMÍLIA DO FATOR DE CRESCIMENTO	MEMBROS	FONTE DE CÉLULAS	AÇÕES
<i>Transforming Growth Factor <math>\beta</math></i>	TGF $\beta$ -1 TGF $\beta$ -2	Plaquetas	Mitose e migração dos queratinócitos, regulação de células inflamatórias.
		Fibroblastos	Deposição de MEC.
		Macrófagos	Síntese de colágeno $\uparrow$ .
	TGF $\beta$ -3		Redução das cicatrizes.
<i>Platelet-Derived Growth Factor</i>	PDGF-AA, PDGF-BB, VEGF	Plaquetas	Quimiotaxia para fibroblastos, proliferação celular e contração da ferida.
		Macrófagos	
		Queratinócitos	
		Fibroblastos	
<i>Fibroblasts Growth Factor</i>	FGF ácido, FGF básico, KGF	Macrófagos	Angiogênese.
		As células endoteliais	Ativação de células endoteliais.
		Fibroblastos	Proliferação de queratinócitos e migração. Deposição de MEC.
<i>Insulin-like Growth Factor</i>	IGF-1, IGF-2 Insulina,	Fígado	Proliferação de queratinócitos.
		Músculo esquelético	Proliferação de fibroblastos.
		Fibroblastos	Ativação de células endoteliais.
		Macrófagos	Angiogênese.
		Neutrófilos	Síntese de colágeno e deposição de MEC.
<i>Epidermal Growth Factor</i>	EGF, HB-EGF, TGF $\alpha$	Queratinócitos	Mitose de queratinócitos estimula a re-epitelização de feridas; angiogênese.
		Macrófagos	Deposição de ECM.
<i>Connective Tissue Growth Factor</i>	CTGF	Fibroblastos	Media a ação de TGF- $\beta$ na síntese de colágeno.
		As células endoteliais e epiteliais	

QUADRO 4 - FAMÍLIAS DE CRESCIMENTO – PRINCIPAIS FATORES E SUAS ATIVIDADES BIOLÓGICAS  
 FONTE: (STRODTBECK, 2001; SCHULTZ et al., 2003)

Já existem evidências concretas relacionadas à adesão celular na matriz extracelular por intermédio do ácido hialurônico, demonstram ser o meio pelo qual as células aderem primariamente ao substrato, um exemplo é a fixação dos fibroblastos (SANTOS et al., 2012).

#### 2.4.2 Fase 2: Inflamatória

A inflamação é desencadeada por uma variedade de mediadores liberados a partir das células lesadas, ativação das plaquetas e citocinas, e ainda pelos subprodutos da hemostasia (STRODTBECK, 2001).

Considerada como a segunda fase do processo de cicatrização da ferida, a inflamação inicia-se a partir de alguns minutos após a lesão ou ainda nas primeiras 24 horas e tem a duração aproximada de três dias. O resultado desta fase é o controle do sangramento, a existência de uma matriz provisória, com propriedades quimioatrativas que orientam o sentido da migração celular e o estabelecimento de um leito limpo (BALBINO et al., 2005).

Envolve respostas celulares e vasculares, como a vasodilatação, aumento da permeabilidade capilar, a ativação do complemento, e a migração de leucócitos polimorfonucleares (PMN) e macrófagos para o leito da ferida, sendo que o último é a principal célula envolvida (SCHULTZ et al., 2003; BOATENG et al., 2008; BELDON, 2010; BEITZ, 2012).

Ainda existe o extravasamento do exsudato, pois a temperatura da lesão eleva-se devido ao aumento da permeabilidade e o fluido seroso dá origem ao edema, caracterizando a inflamação (SCHULTZ et al., 2003; BOATENG et al., 2008; BELDON, 2010; BEITZ, 2012).

Destaca-se que o aumento da permeabilidade facilita a infiltração de células imunes e de reparação, enquanto que acresce a circulação, em consequência, amplia a oferta de oxigênio. Esse microambiente, quente e úmido instalado dentro da ferida é essencial para a próxima fase (STRODTBECK, 2001).

No nível celular, as plaquetas e os glóbulos brancos, incluindo monócitos e linfócitos, também migram para o local da lesão. Os neutrófilos são atraídos por vários agentes quimiotáticos. São predominantes nos primeiros dias para controlarem quaisquer micro-organismos presentes no leito da ferida e, por consequência existe a produção de secreção devido ao processo de apoptose (STRODTBECK, 2001; BALBINO et al., 2005; BELDON, 2010).

Os monócitos infiltram-se gradualmente no leito da ferida desde o início da inflamação e ativam os macrófagos que, por sua vez, atraem os fibroblastos e, com a fagocitose, removem as células não viáveis, as bactérias cheias de neutrófilos, a matriz extracelular danificada, entre outros detritos (BELDON, 2010).

Os macrófagos liberam as metaloproteinases de matriz ou metaloproteases (MMP), como a collagenase, que desempenha papel fundamental no desbridamento da ferida e na concepção de um novo tecido (STRODTBECK, 2001). Na sequência, as células do endotélio vascular preparam-se para angiogênese (BELDON, 2010).

Um dos primeiros estudos com a modulação do ambiente da ferida com o ácido hialurônico demonstrou que a sua degradação daria origem a produtos com propriedades pró-angiogênicas, atribuído às vias de sinalização intracelular, é reforçado pela co-aplicação do fator de crescimento endotelial vascular (SANTOS et al., 2012).

No âmbito molecular as citocinas, (mais de 30 tipos estão envolvidas), possuem tanto ações estimulantes quanto inibitórias sobre as células inflamatórias (KUJATH; MICHELSEN, 2008). No QUADRO 5 está apresentada a síntese das propriedades bioquímicas das principais citocinas (SCHULTZ et al., 2003).

CITOCINA	FONTE CELULAR	ATIVIDADE BIOLÓGICA
<b>Citocinas pró-inflamatórias</b>		
TNF- $\alpha$	Macrófagos	PMN marginação e citotoxicidade, $\pm$ síntese de colágeno; provê substrato metabólico.
IL-1	Macrófagos	Possuem a quimiotaxia para fibroblastos e queratinócitos que sintetizam o colágeno.
	Queratinócitos	
IL-2	Linfócitos T	Aumentam a infiltração fibroblástica e o metabolismo celular.
IL-6	Macrófagos	Estimulam a proliferação de fibroblastos.
	PMN	
	Fibroblastos	
IL-8	Macrófagos	Promovem a quimiotaxia de macrófagos e PMN e a maturação de queratinócitos.
	Fibroblastos	
IFN- $\gamma$	Macrófagos Linfócitos T	Macrófagos e PMN ativados estimulam a atividade da collagenase.
<b>Citocinas anti-inflamatórias</b>		
IL-4	Linfócitos T	A inibição de TNF, IL-1, IL-6, da proliferação de fibroblastos, e da síntese de colágeno.
	Basófilos	
	Mastócitos	
IL-10	Linfócitos T	A inibição de TNF, IL-1, IL-6; inibe a ativação dos macrófagos e PMN.
	Macrófagos	
	Queratinócitos	

QUADRO 5 - CITOCINAS E SUAS PROPRIEDADES BIOQUÍMICAS NA FASE INFLAMATÓRIA  
FONTE: (SCHULTZ et al., 2003).

### 2.4.3 Fase 3: A proliferação celular e reparação da matriz

Essa etapa pode sobrepor-se à fase inflamatória, principalmente quando é possível observar tecido necrótico e granulação no leito da ferida simultaneamente (BELDON, 2010). Durante a fase proliferativa, a lesão é preenchida com um tecido conjuntivo altamente vascularizado, denominado "tecido de granulação", constituído essencialmente de fibrina e fibronectina, que gradualmente substituirão o coágulo de fibrina decorrente da hemóstase (SCHULTZ et al., 2003; BELDON, 2010).

Os mecanismos específicos dessa fase são destinados a cobrir a superfície da ferida com nova pele (re-epitelização), restaurando a integridade vascular na região (neovascularização), e reparar a integridade do tecido lesionado, enchendo-o com um novo tecido (granulação) (STRODTBECK, 2001; BALBINO et al., 2005; BEITZ, 2012).

Sabe-se que as principais células nesse processo são os fibroblastos e queratinócitos (STRODTBECK, 2001; BALBINO et al., 2005; BEITZ, 2012). Os fibroblastos são atraídos para o leito da ferida por citocinas produzidas por macrófagos. O ácido hialurônico em conjunto com o receptor CD44 é o meio preferencial para a fixação dos fibroblastos à matriz extracelular (SANTOS et al., 2012). Na sequência, essas células iniciam a produção de colágeno e secretam IGF-1, BFGF, TGF- $\beta$ , PDGF, Keratinocyte Growth Factor (KGF) e *Connective Tissue Growth Factor* (CTGF) (BELDON, 2010). Já os queratinócitos sintetizam TGF- $\beta$ , TGF- $\alpha$  e IL-1, e sua interação com ácido hialurônico é complexa (SCHULTZ et al., 2003; SANTOS et al., 2012).

Na cicatrização de feridas por intenção primária há picos de síntese de colágeno entre o 5º e o 6º dia e pode-se palpar uma saliência abaixo da linha de sutura, formado pela deposição de colágeno, sendo que a ausência desta saliência pode prever a deiscência (BELDON, 2010).

A deposição de colágeno pelos fibroblastos determina em grande parte a qualidade da cicatriz. Há evidências de que a aplicação de ácido hialurônico promove uma remodelação melhorada da matriz extracelular, com uma deposição de colágeno mais ordenado, com menor degradação (SANTOS et al., 2012).

Ressalta-se que em feridas mais extensas, nas quais o processo de cicatrização acontece por segunda intenção, a produção de tecido de granulação

resultado da combinação do processo de neovascularização e da produção de colágeno, necessitará de mais tempo (BELDON, 2010).

Deste modo, o ácido hialurônico possui funções interdependentes na cicatrização de feridas. Também é parte integrante da matriz extracelular (MEC), provendo estabilidade e elasticidade (SANTOS et al., 2012).

#### 2.4.4 Fase 4: Remodelação de tecido cicatricial

A remodelação ou maturação do tecido de granulação em tecido conjuntivo maduro e (ou) de cicatriz representa a fase final da cicatrização (STRODTBECK, 2001). Após fechamento da ferida inicial, a síntese de novas moléculas de MEC estende-se de semanas a um ano ou mais (BELDON, 2010).

A nível celular e molecular, a cicatriz é notada, com um novo equilíbrio a ser atingido entre a síntese de componentes da MEC na cicatriz e a sua degradação por proteases. Fatores de crescimento são ativados por macrófagos e fibroblastos, resultando em degradação da matriz e diferenciação de células (SCHULTZ et al., 2003).

O colágeno do tipo III diminui de 30% para 10%, o que aumenta a força tênsil da ferida. Entretanto, existem diferenças substanciais entre o tecido reparado e pele não lesionada, pois o novo tecido apresenta apenas 80% da força de tensão da pele não lesionada (STRODTBECK, 2001; SCHULTZ et al., 2003; BALBINO et al., 2005; BELDON, 2010).

Deste modo, o novo tecido conjuntivo amadurece e muda de rosa-vermelho para uma cor branca. Ocasionalmente, um desequilíbrio pode ocorrer durante o processo de remodelação resultando em formação de cicatriz anormal, denominados quelóide ou cicatriz hipertrófica. A situação nutricional do paciente pode retardar a síntese de colágeno e favorecer a ruptura da ferida (BELDON, 2010).

Diante da descrição do processo de cicatrização, conclui-se que o enfermeiro ao cuidar de um paciente com ferida, deve considerar a complexidade que envolve a interação de células que são ativadas pelos mediadores quimiotáticos e microambientes da lesão. Ressalta-se a sobreposição e interdependência entre os eventos, a fim de que o profissional delimite suas condutas terapêuticas, de modo a presumir a próxima etapa e potencializar o fator predominante.

## 2.5 A PRÁTICA BASEADA EM EVIDÊNCIAS

O movimento denominado Prática Baseada em Evidências (PBE) iniciou-se no Reino Unido, na década de 1970, com o objetivo de alcançar eficiência e efetividade na aplicação de recursos do Sistema de Saúde. Teve destaque como um dos primeiros pesquisadores o epidemiologista Archibald Leman Cochrane, que preconizou que as decisões fossem baseadas em pesquisas, principalmente ensaios clínicos aleatórios, a fim de estabelecer diretrizes para a prática clínica e a contenção de gastos dos recursos financeiros (SACKETT, 1997; CLARIDGE; FABIAN, 2005; LACERDA et al., 2011).

A comunidade científica incorporou as diretrizes da PBE e, em homenagem aos 20 anos da publicação do *Effectiveness and Efficiency: Random Reflections on Health Service* (1972), que teve influência sobre a prática da medicina e na avaliação de intervenções médicas, organizou-se, na década de 1990, uma rede internacional de informações que contém ensaios clínicos que disponibilizam dados científicos em todos os campos da saúde e revisões sistemáticas, a qual foi batizada com o nome de seu precursor – Colaboração *Cochrane* (CLARIDGE; FABIAN, 2005; LIMA, 2009).

A Colaboração *Cochrane* é um esforço mundial dedicada a rastrear, avaliar e sintetizar Ensaios Clínicos Aleatórios em todas as áreas da medicina. É constituída como uma organização internacional independente, sem fins lucrativos, dedicada a manter atualizadas informações precisas sobre os efeitos de cuidados de saúde disponíveis em todo o mundo. Ela produz e dissemina revisões sistemáticas de intervenções de saúde e promove a busca de evidências sob a forma de ensaios clínicos e estudos de outras intervenções (CLARIDGE; FABIAN, 2005).

Alguns anos antes, durante a década de 1980, na Universidade McMaster, no Canadá, um grupo de epidemiologistas clínicos planejaram a publicação de artigos que descreviam as regras básicas para analisar criticamente uma evidência, com a finalidade de promover a melhoria do ensino e da assistência à saúde, dando início à Medicina Baseada em Evidências (MBE) (ROSENBERG; DONALD, 1995; DRUMMOND et al., 1998). A definição do termo MBE é creditado a David Sackett, e determina o uso consciente, explícito e judicioso da melhor evidência atual na tomada de decisões relacionada ao tratamento de pacientes individuais. Ainda,



integra a experiência clínica profissional (SACKETT, 1997; CLARIDGE; FABIAN, 2005).

A MBE faz uso de critérios de maior certeza, por meio de um processo previamente estipulado de busca, avaliação e uso dos resultados de pesquisas já realizadas, como base para tomada de decisões clínicas de diagnóstico, prognóstico, tratamento ou gerenciamento (LACERDA et al., 2011).

Houve uma rápida disseminação da MBE por conta da necessidade premente de informações válidas e atualizadas a respeito de prevenção, diagnóstico, terapia e prognóstico, integrando a experiência clínica com a melhor evidência disponível a partir de uma pesquisa sistemática (SACKETT, 1997; GUIMARÃES, 2009).

Com a MBE foi possível alcançar diversos resultados como: desenvolvimento de estratégias para busca e avaliação das evidências; criação de revisões sistemáticas das intervenções em saúde; criação de periódicos secundários baseados em evidências; criação de sistemas de informação que selecionam as melhores evidências; identificação e aplicação das estratégias para um aprendizado e para a melhoria do desempenho clínico (GUIMARÃES, 2009).

Mais tarde, devido ao movimento da MBE surgiu a Enfermagem Baseada em Evidências (EBE) que auxilia na melhoria da qualidade da assistência de enfermagem prestada, sendo definida como uso consciente e criterioso de informações de teorias e pesquisas para a tomada de decisão sobre o cuidado prestado, levando-se em conta as necessidades individuais (ESTABROOKS, 1998).

O que se destaca na EBE é o objetivo de solucionar um problema presente na prática clínica com a fundamentação da melhor evidência disponível para a tomada de decisão clínica sobre o cuidado de pacientes (SAMPAIO; MANCINI, 2007).

Deste modo, a EBE se fundamenta em aspectos centrais, essencialmente, em produzir uma melhor evidência científica, por meio dos resultados de pesquisas e trabalhos quantitativos; de experiências vividas pelo profissional, seja especialistas, diretrizes, grupos da prática profissional; e pelas preferências do paciente, que seria a satisfação e qualidade de vida (HOUSE; OMAN, 2011).

Pesquisas desenvolvidas de forma criteriosa, com metodologia rigorosa e reprodutível, como é o caso da Revisão Sistemática, que será abordada mais a frente, fornecem certezas para auxiliar na tomada de decisão clínica, mas nunca substituem o raciocínio e a experiência do profissional para decidir qual intervenção é efetiva ou não para um paciente específico (SAMPAIO; MANCINI, 2007).

### 2.5.1 Revisão sistemática na busca de evidências para tomada de decisões políticas em saúde

A aplicação de evidências resultantes de ensaios clínicos randomizados, para dar suporte à tomada de decisão, foi incorporada no sistema público de saúde do Reino Unido, inicialmente, em 1992. Em países da América do Norte, da Europa Ocidental e Austrália a partir do início da década de 1990, integrando políticas de gestão, regulação, incorporação e uso de tecnologias (BRASIL et al., 2010).

No Brasil, a tomada de decisão com base em evidências tem sido adotada desde a década de 1980, assumindo papel crescente no meio acadêmico e nas políticas públicas, com a realização contínua de revisões sistemáticas. Em âmbito governamental, o projeto Reforsus tornou-se o marco oficial (BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE; DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA; et al., 2006).

Em 2005 foi instituída a Comissão de Elaboração da Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Ressalta-se, porém, que nesse período a Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) já estava implementada nas decisões da Comissão de Incorporações de Tecnologias do Ministério da Saúde (CITEC). (BRASIL et al., 2010).

A Comissão de Elaboração da Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde promoveu diversos fóruns, entre 2007-2008, com temas relacionados ao direito à saúde, medicina baseada em evidência e avaliação econômica da gestão no Sistema Único de Saúde (SUS) - (BRASIL et al., 2010). Dessa forma, observou-se que a PBE tem se tornado uma aliada para subsidiar a tomada de decisão na aplicação de recursos públicos na área da saúde.

Esses fóruns culminaram, em 2009, na proposta apresentada e aprovada na Comissão Intergestores Tripartite (CIT) e no Conselho Nacional de Saúde (CNS). Com isso, foi instituída a Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde (PNGTS), por meio da publicação da Portaria nº 2.690, de 05 de novembro de 2009 (BRASIL et al., 2010).

A PNGTS tem sido um instrumento norteador para os atores envolvidos na gestão dos processos de avaliação, incorporação, difusão, gerenciamento da utilização e retirada de tecnologias no SUS (BRASIL et al., 2010). Isso amplia a possibilidade do profissional de saúde exercer a PBE, bem como vai ao encontro

das obrigações referentes à saúde, definidas na Constituição Federal da República Federativa do Brasil: “dever do Estado e direito do cidadão” (LIMA; GUERRA, 2011).

Para tanto, as diretrizes contidas na PNGTS priorizam as ações relacionadas ao processo de incorporação e uso das tecnologias, das quais, destacam-se as mais relevantes para esta pesquisa:

- a. **Utilização de evidências científicas para subsidiar a gestão por meio da Avaliação de Tecnologias em Saúde:** A Avaliação de Tecnologias em Saúde é o procedimento de análise e sinopse dos benefícios para a saúde, das consequências financeiras e sociais do emprego das tecnologias, considerando os aspectos de segurança, acurácia, eficácia, efetividade, custos, custo-efetividade e aspectos de equidade, impactos éticos, culturais e ambientais envolvidos na sua adoção.
- b. **Apoio ao fortalecimento do ensino e da pesquisa em gestão de tecnologias em saúde:** Realização de cursos de pós-graduação e educação permanente para gestores e profissionais dos serviços de saúde. Articulação para inclusão da disciplina de ATS nos cursos de graduação das Ciências da Saúde e áreas afins. Criação de incentivos para fortalecer o campo da avaliação de tecnologias em instituições de ensino e pesquisa.
- c. **Sistematização e disseminação de informações:** Desenvolvimento de bases de dados de domínio público de tecnologias prioritárias, contendo eficácia, efetividade, informações econômicas, diretrizes assistenciais, eventos adversos e falhas terapêuticas.

A fim de que essas diretrizes sejam concretizadas na realidade brasileira, o apoio de centros colaboradores e instituições de ensino e pesquisa no país, denominados Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats), é imprescindível, pois são responsáveis pela geração e síntese de evidências científicas.

Ainda nessa direção, em 2009, foi lançado o Sistema de Informação da Rebrats (SisRebrats), disponível no site: (<http://www.saude.gov.br/rebrats>). Essa ferramenta oportuniza a interação entre os membros da Rebrats e da comunidade em geral, configurando-se como um meio de divulgação de resultados científicos, de forma a disseminar conhecimento. Nessa base de dados encontram-se projetos

(estudos em desenvolvimento), bem como trabalhos finalizados, descritos como: revisões sistemáticas, avaliações econômicas, gestão de tecnologias em saúde e pareceres técnico-científicos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

Diante da imensa quantidade de informações, as quais estão sujeitos os formuladores de políticas públicas, há necessidade de revisões sistemáticas para integrar de forma eficiente os dados existentes e fornecer elementos para a tomada de decisão racional (MULROW, 1994).

### 3 MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática de acordo com as recomendações do *Handbook* da Colaboração Cochrane, incluindo: as estratégias de busca dos estudos; a avaliação da qualidade metodológica; a descrição dos métodos para se obter e sintetizar os dados de pesquisa. São apresentados os critérios para classificar as intervenções e os desfechos demonstrados na formulação das conclusões (CLARKE, 2004; GREEN et al., 2011).

A autora e orientadora dessa revisão sistemática declaram que não possuem conflito de interesse.

#### 3.1 LOCAL DO ESTUDO

Este estudo foi desenvolvido no Departamento de Enfermagem, Programa de Pós-Graduação em Enfermagem, Setor de Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Paraná.

#### 3.2 TIPO DE ESTUDO

Revisão sistemática da literatura científica, sem recorte temporal definido, de todos os ensaios clínicos randomizados (ECR) que analisaram o efeito de coberturas e agentes tópicos que contenham o ácido hialurônico, aplicados em feridas crônicas para a promoção da cicatrização de adultos e idosos.

#### 3.3 FORMULAÇÃO DA QUESTÃO DA REVISÃO

A formulação da pergunta ocorreu a partir do acrônimo PICO (P – população e/ou problema, I- intervenção, C-comparação e O outcome/defechos), apresentada no QUADRO 6 (SANTOS et al., 2007).

ESTRATÉGIA	DESCRIÇÃO
<b>P</b>	Adultos e idosos portadores de feridas crônicas como: úlceras por pressão, úlceras venosas e arteriais, pé diabético.
<b>I</b>	Uso do ácido hialurônico em feridas crônicas como cobertura ou agente tópico, em qualquer dosagem.
<b>C</b>	Diferentes dosagens e formas de apresentação do ácido hialurônico, placebo, tratamento padrão, entre si e outros tipos de curativos.
<b>O</b>	A cicatrização total da ferida crônica (arterial, venosa e mista), alterações na área da superfície da ferida expressa em unidades de medidas absolutas, tempo para alcançar a cicatrização.  Gerais: qualidade de vida (medido por um questionário padronizado: EQ-5D, SF-36, SF-12 e SF-6 ou doença questionário específico), Dor (medido através de questionários e escala visual analógica), desempenho do curativo (gestão de exsudato, a adesão ao leito da ferida e facilidade de remoção), infecções e efeitos e eventos adversos. Úlcera venosa, arteriais e mistas: as taxas de recorrência (número de semanas ou meses sem úlceras), mobilidade, estado funcional. Pé diabético: amputação (número e nível). Úlceras por pressão: as taxas de recorrência.

QUADRO 6 - ESTRATÉGIA DE BUSCA DE ACORDO COM O ACRÔNIMO PICO  
FONTE: O AUTOR (2016)

A pergunta elaborada nesta pesquisa consiste em: Qual a efetividade e a segurança do ácido hialurônico em coberturas e agentes tópicos na cicatrização das feridas crônicas, quando comparados a outras coberturas, em pacientes adultos e idosos?

#### 3.4.1 Critérios de Inclusão

Os estudos foram incluídos nesta revisão sistemática, segundo os seguintes critérios:

##### 3.4.1.1 Tipos de Estudos

Ensaio clínico randomizado (ECR) publicados ou inéditos, que descrevam o uso do ácido hialurônico (coberturas ou agentes tópicos) para a promoção da cicatrização, em pelo menos um grupo, comparado a outras

coberturas, utilizadas em feridas crônicas (úlceras por pressão, venosas, arteriais ou mista-etilogia e úlceras de pé diabético).

#### 3.4.1.2 Tipo de Participantes

Adultos e idosos em quaisquer ambientes de cuidados (ou seja, os pacientes hospitalizados, ambulatoriais, instalações de cuidados de longa duração, atendimento domiciliar), que têm úlceras por pressão, ou úlceras de perna (de origem venosa, arterial ou de etiologia mista), ou úlceras/pé diabético.

#### 3.4.1.3 Tipo de Intervenção

A Intervenção de interesse foi qualquer tipo de cobertura ou agente tópico contendo ácido hialurônico e seus derivados (ácido hialurônico; hialano polímeros; hialuronato de sódio). Foram incluídos estudos comparando coberturas ou agentes tópicos que contêm ácido hialurônico com qualquer outro tipo de cobertura. Foram incluídos ECR em que a presença ou ausência de uma cobertura contendo ácido hialurônico é a única diferença entre os grupos de tratamento. Também foram incluídos estudos comparando agentes tópicos e coberturas contendo diferentes concentrações de ácido hialurônico.

#### 3.4.3 Critérios de exclusão

Foram excluídos da pesquisa os estudos com populações não-humanas e pacientes com suplementação alimentar de ácido hialurônico, artigos de reflexão, revisões; editoriais e cartas publicadas na forma de resumo.

#### 3.4.2 Tipos de Desfechos

##### Desfechos primários

- a) Cicatrização completa. Considerou-se a proporção de úlceras curadas durante o seguimento e a frequência de cura completa durante o estudo, tal como apresentado pelos autores dos estudos.
- b) Tempo para completar a cicatrização de feridas, corretamente analisados utilizando abordagens de sobrevivência, tempo do evento,

com ajuste para co-variáveis relevantes, tais como o tamanho da linha de base.

- c) A taxa de efeitos e eventos adversos (por exemplo, a taxa de infecção de ferida e sinais e sintomas de infecção clínica).

#### Desfechos Secundários

- a) Qualidade de vida (medidos através de um questionário padronizado genérico, como EQ, SF-36, SF-12, SF-6 ou um questionário específico para a doença).
- b) Dor (por exemplo, na troca de curativo, entre trocas de curativos, ou ao longo do tratamento) foram incluídas somente se medido por instrumentos confiáveis e validados, tais como pesquisa, questionários, processo de captura de dados ou escala visual analógica.
- c) A taxa de recorrência ferida (número de semanas ou meses sem ferimentos, quando disponível).
- d) A mudança (e a taxa de mudança) do tamanho e da área ferida, expressa mudanças como absolutos (por exemplo, alterações de área de superfície em cm<sup>2</sup> desde a linha de base, ou seja primeira medida da ferida) ou alterações relativas (por exemplo, uma variação percentual da área em relação à linha de base).

### 3.4 BASES DE DADOS PARA IDENTIFICAÇÃO DOS ESTUDOS

Bases de dados eletrônicas de literatura científica e bancos de revisão e ensaios clínicos registrados.

Foram utilizados os seguintes bancos de dados eletrônicos para identificar ensaios clínicos randomizados relevantes:

- *The Cochrane Wounds Group Specialized Register*;
- *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL; *The Cochrane Library*, latest issue);
- Ovid MEDLINE (*from 1946 to the present*);
- Ovid EMBASE (*from 1974 to the present*);
- EBSCO CINAHL (*from 1982 to the present*).



A pesquisa via Ovid MEDLINE foi combinada com a estratégia altamente sensível desenvolvida pela Cochrane com a finalidade de identificar ensaios clínicos randomizados em MEDLINE com sensibilidade e precisão (LEFEBVRE et al., 2011).

Foram combinadas pesquisas no EMBASE com o filtro de Ovid EMBASE desenvolvido pela *UK Cochrane Centre* (LEFEBVRE et al., 2011). Na CINAHL, utilizaram-se os filtros de ensaios desenvolvidos pela *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SCOTTISH INTERCOLLEGIATEGUIDELINE NETWORK (SIGN), 2011).

Não foram restringidos estudos com relação ao idioma, a data de publicação ou configurações de estudo.

As pesquisas foram complementadas por meio das seguintes plataformas de registro de ensaios clínicos:

- *Clinical Trials* (<http://www.clinicaltrials.gov/>);
- *The World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform* (<http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx>);
- *The European Union (EU) Clinical Trials Register* (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/>).

Foram verificadas listas de referências dos estudos selecionados para inclusão, a fim de identificar estudos potencialmente relevantes que não foram encontrados nas pesquisas de banco de dados. Realizou-se contato com especialistas em tratamento de feridas e fabricantes de coberturas e agentes tópicos contendo ácido hialurônico, a fim de obter os dados sobre estudos não publicados ou aqueles em andamento.

### 3.5.1 Estratégia de busca para a identificação dos estudos

As estratégias de buscas para cada base de dados estão apresentadas nos QUADROS 7, 8, 9 e 10, e foram elaboradas em conjunto com a Amanda Briant, especialista em *designed* da estratégia de busca da *Cochrane Group Wound...*

## Central

### ID Search

#1 MeSH descriptor: [Hyaluronic Acid] explode all trees

#2 (hyaluron\* or hyaluran\* or Hyalofil\* or Hyalomatr\*):ti,ab,kw

#3 #1 or #2

#4 MeSH descriptor: [Chronic Disease] explode all trees

#5 MeSH descriptor: [Wound Healing] explode all trees

#6 #4 and #5

#7 MeSH descriptor: [Skin Ulcer] explode all trees

#8 MeSH descriptor: [Diabetic Foot] explode all trees

#9 (skin next ulcer\*) or (foot next ulcer\*) or (diabetic next foot) or (diabetic next feet) or (leg next ulcer\*) or (varicose next ulcer\*) or (venous next ulcer\*) or (stasis next ulcer\*) or (arterial next ulcer\*) or (ulcer next cruris) or (ulcus next cruris) or (crural next ulcer\*):ti,ab,kw

#10(*ischaemic or ischemic* next (wound\* or ulcer\*)):ti,ab,kw

#11 (bed next sore\*) or (pressure next sore\*) or (pressure next ulcer\*) or (decubitus next ulcer\*):ti,ab,kw

#12 chronic next wound\*:ti,ab,kw

#13 (chronic next ulcer\*):ti,ab,kw

#14 #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13

#15 #3 and #14

## QUADRO 7 - ESTRATÉGIA DE BUSCA CENTRAL

FONTE: COCHRANE (2014)

## Cinahl

S26 S13 AND S25

S25 S14 or S15 or S16 or S17 or S18 or S19 or S20 or S21 or S22 or S23 or S24

S24 MH "Quantitative Studies"

S23 TI placebo\* or AB placebo\*

S22 MH "Placebos"

S21 TI random\* allocat\* or AB random\* allocat\*

S20 MH "Random Assignment"

S19 TI randomi?ed control\* trial\* or AB randomi?ed control\* trial\*

S18 AB ( singl\* or doubl\* or trebl\* or tripl\* ) and AB ( blind\* or mask\* )

S17 TI ( singl\* or doubl\* or trebl\* or tripl\* ) and TI ( blind\* or mask\* )

S16 TI clinic\* N1 trial\* or AB clinic\* N1 trial\*

S15 PT Clinical trial

S14 MH "Clinical Trials+"

S13 S4 AND S12

S12 S5 or S6 or S7 or S8 or S9 or S10 or S11

S11 TI ( chronic wound\* or chronic ulcer\* ) or AB ( chronic wound\* or chronic ulcer\* )

S10 TI ( bed sore\* or pressure sore\* or pressure ulcer\* or decubitus ) or AB ( bed sore\* or pressure sore\* or pressure ulcer\* or decubitus )

S9 AB skin ulcer\* or foot ulcer\* or diabetic foot\* or diabetic feet or leg ulcer\* or varicose ulcer\* or venous ulcer\* or stasis ulcer\* or arterial ulcer\* or ischemic ulcer\* or iscahemic ulcer\* or "ulcuscruis" or "ulcer cruris"

S8 TI skin ulcer\* or foot ulcer\* or diabetic foot\* or diabetic feet or leg ulcer\* or varicose ulcer\* or venous ulcer\* or stasis ulcer\* or arterial ulcer\* or ischemic ulcer\* or iscahemic ulcer\* or "ulcuscruis" or "ulcer cruris"

S7 (MH "Diabetic Foot")

S6 (MH "Skin Ulcer+")

S5 (MH "Wounds, Chronic")

S4 S1 OR S2 OR S3

S3 TI ( (Hyalofil\* or Hyalomatr\* ) OR AB ( (Hyalofil\* or Hyalomatr\* ) )

S2 TI ( (hyaluron\* or hyaluran\* ) OR AB ( (hyaluron\* or hyaluran\* ) )

S1 (MH "HyaluronicAcid")

QUADRO 8 - ESTRATÉGIA DE BUSCA CINAHL  
 FONTE: COCHRANE (2014)

Embase

Search Strategy:

- 
- 1 hyaluronic acid/ (27315)
  - 2 (hyaluron\* or hyaluran\*).tw. (29889)
  - 3 (Hyalofil\* or Hyalomatr\*).tw. (28)
  - 4 or/1-3 (37699)
  - 5 exp Chronic Disease/ (152540)
  - 6 exp Wound Healing/ (108128)
  - 7 and/5-6 (1713)
  - 8 exp Chronic Wound/ (2039)
  - 9 chronic wound\$.tw. (4383)
  - 10 (chronic adj3 ulcer\$).tw. (9876)
  - 11 exp Skin Ulcer/ (52291)
  - 12 exp Diabetic Foot/ (9378)
  - 13 (skin ulcer\$ or foot ulcer\$ or diabetic foot or varicose ulcer\$ or venous ulcer\$ or leg ulcer\$ or stasis ulcer\$ or crural ulcer\$ or ulcuscruis or ulcer cruris).tw. (20129)
  - 14 ((iscahemic or ischemic) adj (wound\$ or ulcer\$)).tw. (996)
  - 15 (bed sore\$ or pressure sore\$ or pressure ulcer\$ or decubitus ulcer\$).tw. (10664)
  - 16 or/7-15 (69039)
  - 17 4 and 16 (331)
  - 18 Randomized controlled trials/ (61747)
  - 19 Single-Blind Method/ (19128)
  - 20 Double-Blind Method/ (118847)
  - 21 Crossover Procedure/ (40767)

- 22 (random\$ or factorial\$ or crossover\$ or cross over\$ or cross-over\$ or placebo\$ or assign\$ or allocat\$ or volunteer\$).ti,ab. (1393573)
- 23 (doubl\$ adj blind\$).ti,ab. (151737)
- 24 (singl\$ adj blind\$).ti,ab. (15222)
- 25 or/18-24 (1466449)
- 26 exp animals/ or exp invertebrate/ or animal experiment/ or animal model/ or animal tissue/ or animal cell/ or nonhuman/ (20886897)
- 27 human/ or human cell/ (15269055)
- 28 and/26-27 (15222376)
- 29 26 not 28 (5664521)
- 30 25 not 29 (1268477)
- 31 17 and 30 (35)

QUADRO 9 - ESTRATÉGIA DE BUSCA EMBASE  
 FONTE: COCHRANE (2014)

Ovid MEDLINE(R)

- 1 exp Hyaluronic Acid/ (14879)
- 2 (hyaluron\* or hyaluran\*).tw. (22288)
- 3 (Hyalofil\* or Hyalomatr\*).tw. (14)
- 4 1 or 2 or 3 (25229)
- 5 exp Chronic Disease/ (215183)
- 6 exp Wound Healing/ (90179)
- 7 and/5-6 (2360)
- 8 exp Skin Ulcer/ (34063)
- 9 exp Leg Ulcer/ (16903)
- 10 exp Pressure Ulcer/ (9541)
- 11 exp Foot Ulcer/ (6680)
- 12 exp Diabetic Foot/ (5604)
- 13 (skin ulcer\* or foot ulcer\* or diabetic foot or diabetic feet or leg ulcer\* or varicose ulcer\* or venous ulcer\* or stasis ulcer\* or ulcuscruis or crural ulcer\* or arterial ulcer\* or neuropathic ulcer\*).tw. (13336)
- 14 ((*ischahemic* or *ischemic*) adj (wound\* or ulcer\*)).tw. (691)
- 15 (bed sore\* or pressure sore\* or pressure ulcer\* or decubitus ulcer\*).tw. (7893)
- 16 (chronic adj (wound\* or ulcer\*)).tw. (4951)
- 17 or/7-16 (43382)
- 18 4 and 17 (150)
- 19 randomized controlled trial.pt. (359956)
- 20 controlled clinical trial.pt. (86949)
- 21 randomi?ed.ab. (311414)
- 22 placebo.ab. (141356)
- 23 clinical trials as topic.sh. (166744)
- 24 randomly.ab. (186623)

25	trial.ti. (111784)
26	or/19-25 (846255)
27	exp animals/ not humans.sh. (3869588)
28	26 not 27 (777889)
29	18 and 28 (26)

QUADRO 10 - ESTRATÉGIA DE BUSCA OVID/MEDLINE  
FONTE: Cochrane (2014)

### 3.5 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Independentemente, dois autores da revisão avaliaram os títulos e resumos de estudos encontrados durante as buscas para potencial inclusão nesta revisão. Desacordos foram discutidos durante as reuniões de consenso com um terceiro autor da revisão. Estudos relevantes foram analisados na íntegra por dois autores da revisão. Os estudos que preencham os critérios de elegibilidade foram incluídos nesta revisão. Na duplicação dos estudos, utilizou-se a versão mais recente e ou com as informações mais completas.

Medidas Kappa foram usadas para verificar o nível de concordância entre os autores da revisão. A medida Kappa verificou o grau de concordância entre os revisores por meio do programa STATA® 9.7. A FIGURA 4 representa a estratégia de seleção dos estudos.

### 3.6 EXTRAÇÃO DOS DADOS

Os dados foram coletados independentemente por dois autores da revisão usando formulário pré-definido (Apêndice 1), com os seguintes itens:

- Fonte (fonte publicação, ID do estudo, país de origem, ano de publicação).
- Configuração do local de cuidados (por exemplo, hospital, ambulatorios, instituições de cuidados de longa duração e atendimento domiciliar).
- Projeto de Pesquisa.
- Critérios de inclusão e de exclusão.
- Características dos grupos analisados (número de pessoas, idade, sexo).
- A duração do tratamento.
- Duração de follow-up.
- Detalhes da intervenção.

- Resultados descritos no estudo.
- Resultados do tratamento com o curativo ou agente tópico.
- Efeitos adversos.
- Perdas de follow-up.
- Fontes de financiamento

#### Avaliação da qualidade dos estudos

Avaliação do risco de viés nos estudos incluídos foi realizado independentemente por dois autores da revisão, que avaliaram a qualidade metodológica dos estudos incluídos usando a ferramenta da colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados (ANEXO I) (HIGGINS et al., 2011).

Cada domínio foi classificado como sendo de alto, baixo risco ou risco incerto. O ECR foi considerado em alto risco de viés se qualquer um dos três seguintes critérios fundamentais não fosse cumprido: geração de sequência, ocultação de alocação e cegamento dos avaliadores e participantes. Sempre que possível, quando houve a ausência de informação relatada nos estudos, os autores dos estudos foram contactados para esclarecimentos.

### 3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

#### 3.8.1 Medidas de efeito do tratamento

Os dados foram reunidos de acordo com o tipo de ferida. Dados dicotômicos (por exemplo, a cura completa) foram apresentados como risco relativo (RR) com um intervalo de confiança de 95% (IC).

Utilizou-se o RR, em vez de a razão de chances (OR) porque OR (quando interpretado como RR) pode dar uma impressão inflacionada do tamanho do efeito, quando as taxas de eventos são elevadas, como é o caso de muitos ensaios de tratamentos de feridas crônicas (DEEKS et al., 2011).

Os dados contínuos (por exemplo, uma redução no tamanho da ferida ou área) foram expressos como diferenças entre as médias (MD), com IC de 95%.

### 3.8.2 Unidade de questões de análise

Os dados contínuos foram avaliados, quando a média e o desvio-padrão estivessem disponíveis, por meio do Cálculo da Diferença da Média Padronizada (DMP), com intervalo de confiança de 95%, que ponderou os efeitos estimados por meio de medidas de dispersão.

### 3.8.3 Heterogeneidade

Considerou-se heterogeneidade clínica (características dos participantes, definições de resultados, intervenções e avaliação dos resultados) e detalhes metodológicos (variabilidade na qualidade do estudo e risco de viés) dos estudos incluídos. Se possível, avaliou-se a heterogeneidade estatística usando o teste Q de Cochran (nível de significância de  $P < 0,1$  foi assumido para indicar heterogeneidade) em conjunto com a estatística  $I^2$  (HIGGINS; GREEN, 2011).

Inconsistências entre os ensaios clínicos foram descritos usando a estatística  $I^2$  e a variabilidade entre as estimativas de efeito. Exploraram-se as possíveis razões para a heterogeneidade (DEEKS et al., 2011). Heterogeneidade foi classificada da seguinte forma: valores de 'p' iguais ou inferiores a 40% indicam um baixo nível de heterogeneidade, e os valores de 75% ou acima, foi considerada heterogeneidade elevada (HIGGINS; GREEN, 2011).

### 3.8.4 Síntese de dados

Apresentou-se uma visão narrativa dos estudos revisados. O *software Review Manager 5.3* foi utilizado para combinar os resultados com metanálises, quando possível (RevMan 2014). ECR incluídos foram agrupadas por tipo de ferida crônica e pela intervenção versus comparação (por exemplo: ácido hialurônico comparado com coberturas ou tratamentos tópicos contendo ácido hialurônico com qualquer outro tipo de cobertura ou agente tópico, ou com placebo ou tratamento padrão).

Caso o estudo relatou apenas feridas crônicas mistas (por exemplo, úlceras de perna de diferentes etiologias, tais como úlceras de perna e úlcera venosa, arterial ou etiologia mista), se os dados no julgamento original não foram apresentados separadamente por tipo de úlcera (ou se os autores dos estudos não

fornececeram esta informação) esses dados foram analisados como feridas crônicas mistas.

Na ausência de heterogeneidade clínica e na presença de heterogeneidade estatística (isto é, quando a estatística  $I^2$  é de 41% ou mais), foi utilizado um modelo de efeitos aleatórios. Quando não houve heterogeneidade clínica ou estatística ( $P$  estatística é de 40% ou menos), foi adotado um modelo de efeito fixo.

O sistema GRADE (Classificação das Recomendações de Avaliação, Desenvolvimento e Avaliação) foi empregado para avaliar a qualidade das evidências, o tamanho das intervenções e a soma dos dados disponíveis para os principais resultados. A abordagem GRADE define a qualidade de um corpo de evidência no que diz respeito à medida que se pode ter certeza de uma estimativa do efeito ou associação (HIGGINS; GREEN, 2011).

A avaliação da qualidade de um corpo de evidência envolve a consideração do risco no âmbito do julgamento de viés (qualidade metodológica), franqueza de provas, a heterogeneidade, a precisão das estimativas de efeito e um risco do viés de publicação (HIGGINS; GREEN, 2011).



## 4 RESULTADOS

A busca de estudos nas bases de dados MEDLINE/PUBMED, EMBASE, CENTRAL e CINAHL resultou em 66 artigos, e busca em outras fontes 19, totalizando 85 estudos selecionados. Desses, 16 estavam duplicados e foram excluídos. Foram avaliados título e resumo de 69 estudos (foram recusados 48), foram avaliados na íntegra 21 estudos (6 excluídos), dos quais foram incluídos 15 pelos dois revisores após consenso, conforme FIGURA 2.

Dos 15 estudos incluídos, sete foram selecionados na busca manual em outras fontes como referências de ensaios clínicos randomizados. Estudos não publicados não foram selecionados.

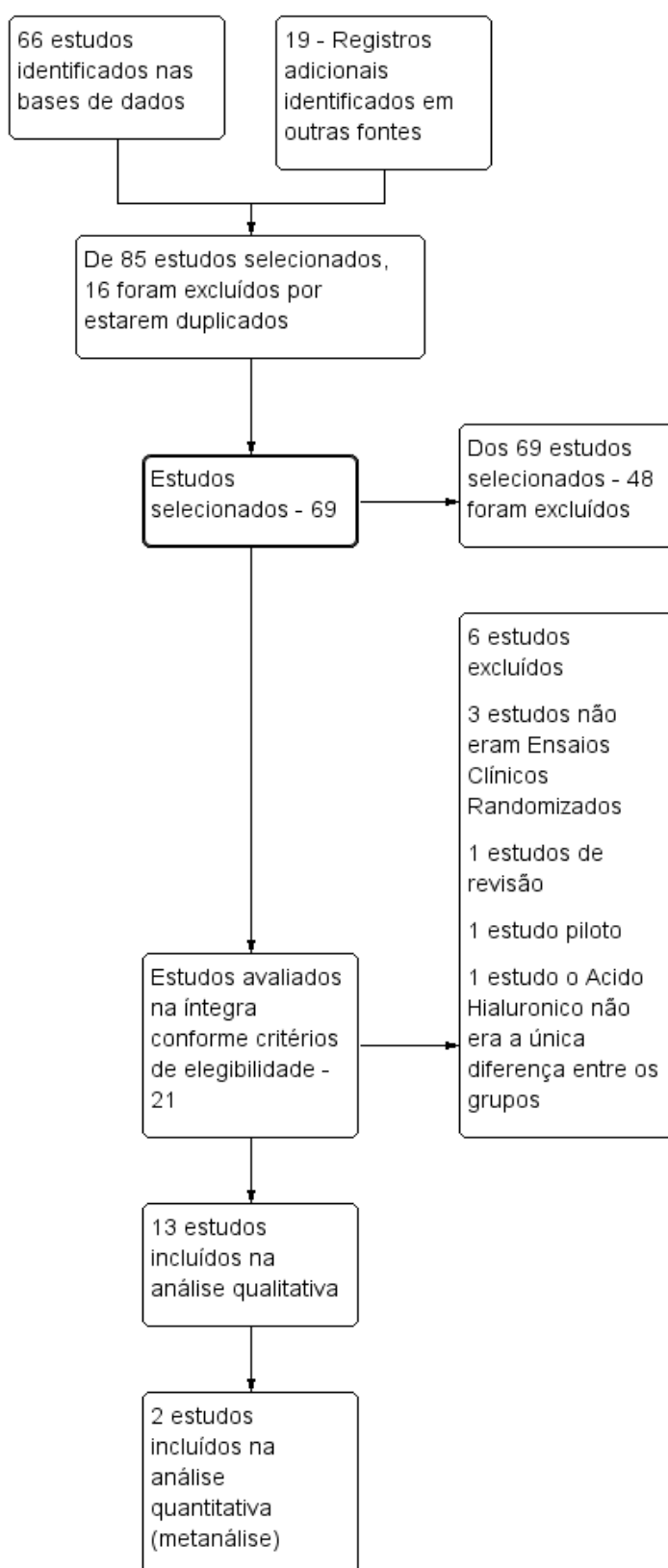


FIGURA 2 - FLUXOGRAMA DA BUSCA DOS ARTIGOS  
FONTE: O AUTOR (2016)

#### 4.1 CONCORDÂNCIA DOS AVALIADORES PELO ÍNDICE KAPPA

Na avaliação de concordância entre os revisores o índice Kappa sobre a inclusão ou exclusão dos estudos foi de 0,896 com  $p \leq 0.001$  (QUADRO 11), indicando a alta concordância entre os dois revisores.

<b>Kappa geral</b>	0.896
<b>P-valor geral</b>	< 0.001
<b>Intervalo de 95% de confiança do Kappa</b>	<b>sup:</b> 1.0 <b>inf:</b> 0.684

QUADRO 11 - ÍNDICE GERAL KAPPA  
FONTE: O AUTOR (2016)

Com relação a porcentagem de discordância entre os avaliadores foi menor que 1(um) por cento.

## 4.2 ARTIGOS EXCLUÍDOS

Dos 21 estudos avaliados na íntegra restaram 15. O desenho do estudo foi o motivo das seis exclusões (QUADRO 12), três (3) não eram ensaios clínicos randomizados, um (1) era estudo piloto, um (1) estudo de revisão e um (1) o AH não era a única diferença entre os grupos.

N.º	ESTUDO	MOTIVO DA EXCLUSÃO
1	Galasso U, Fiumano F, Cloro L, Strati V. L'uso dell'ácido ialuronico nella terapia de le ulcere varicose de gliarti inferiori. Min. Chir. 1978; 33(21): 1581-1596.	Não é Ensaio Clínico Randomizado
2	Cuevas FR, Méndez AAV, Andrade IC. Zinc. Zinc hyaluronate effects on ulcer in diabetic patients. Gerokomos; 2007; 18(2):38-48.	O Ácido Hialurônico não é a única diferença entre os grupos
3	Mekkes JR, Nahuys M. Induction of granulation tissue formation in chronic wounds by hyaluronic acid.Wounds; 2001;13(4).	Não é Ensaio Clínico Randomizado
4	Edmonds M, Foster A.Hyalofill: a new product for chronic wound management. The Diabetic Foot. 2000; 3(1):29-30.	Não é Ensaio Clínico Randomizado
5	Prosdócimo M, Bevilacqua C. Impaired wound healing in diabetes: the rationale for clinical use of hyaluronic acid plus silver sulfadiazine. Minerva Med. 2012; 103:533-539. 0	Não é Ensaio Clínico Randomizado
6	Gravante G, Sorge R, Giordan N, Georgescu SR, Morariu SH, I. Stoicescu I, Clatici V. Multicenter clinical trial on the performance and tolerability of the Hyaluronic acid-collagenase ointment for the treatment of chronic venous ulcers: a preliminary pilot study <a href="#">Eur Rev Med Pharmacol Sci</a> .2013; 17: 2721-2727	Estudo Piloto

QUADRO 12 - ESTUDOS EXCLUÍDOS E MOTIVO DA EXCLUSÃO  
FONTE: O AUTOR (2016)

## 4.3 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS

A avaliação da qualidade metodológica dos 15 estudos incluídos nesta revisão foi realizada por meio da "Ferramenta da Colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados". Os estudos foram julgados como 'baixo risco de viés' (*low risk of bias*), 'alto risco de viés' (*high risk of bias*) e 'risco incerto de viés' (*unclear risk of bias*) para seis domínios: geração de sequência aleatória (*random sequence generation*), ocultação da alocação

(*allocation concealment*), cegamento dos participantes e profissionais (*blinding of participants and personnel*), cegamento de avaliadores do desfecho (*blinding of outcome assessment*), dados de desfechos incompletos (*incomplete outcome data*) e relato de desfecho seletivo (*selective reporting*). Por meio do julgamento dos revisores para cada domínio, foi possível inferir a qualidade geral de cada estudo; os resultados da avaliação da qualidade metodológica são apresentados na FIGURA 3.

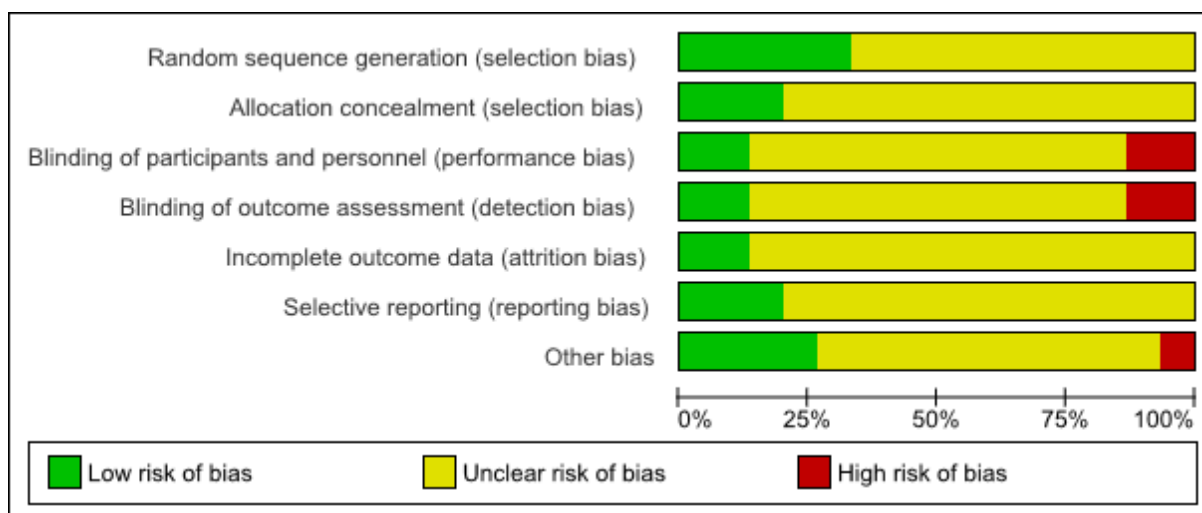


FIGURA 3 - AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS SOBRE CADA DOMÍNIO E AS RESPECTIVAS PORCENTAGENS  
FONTE: O AUTOR (2016)

Observa-se que somente dois domínios apresentaram "alto risco de viés": cegamento dos participantes e dos profissionais (viés de performance) e cegamento de avaliadores de desfecho (viés de detecção). No primeiro domínio os resultados ocorreram porque os autores dos estudos não forneceram informações suficientes sobre o cegamento dos participantes e da equipe envolvida no cuidado com a úlcera (característica).

Na categoria de avaliação metodológica dos estudos foi realizada avaliação dos seis domínios individualmente, os resultados são exibidos na FIGURA 4.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Abbruzzese 2009	+	?	+	+	?	+	+
Caravaggi 2003	+	+	-	-	?	+	-
Dereure, Czubek 2012	?	?	?	?	?	?	?
Dereure, Mikosinki 2012	?	?	?	?	?	?	?
Di Mauro 1991	?	?	?	?	?	?	?
Felzani 2011	?	?	+	+	?	?	+
Humbert 2013	?	?	?	?	?	?	?
Maggio 2012	?	?	?	?	?	?	?
Meaume 2008	?	?	?	?	?	?	?
Ortonne 1996	?	?	?	?	?	?	?
Ramos-Torcillas 2014	+	+	?	?	+	?	+
Romanelli 2007	?	?	?	?	?	?	?
Taddeucci 2004	?	?	?	?	?	?	?
Uccioli 2011	+	+	-	-	?	?	?
You 2014	+	?	?	?	+	+	+

FIGURA 4 - AVALIAÇÃO INDIVIDUAL DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA

FONTE: O AUTOR (2016)

NOTA: RISCO INCERTO DE VIÉS; + BAIXO RISCO DE VIÉS, - ALTO RISCO DE VIÉS

Somente um estudo (ABBRUZZESE et al., 2009) apresentou baixo risco de viés para cinco domínios avaliados. Em nove estudos houve risco incerto de viés em todos os domínios (ORTONNE, 1996; TADDEUCCI et al., 2004; ROMANELLI et al., 2007; MEAUME et al., 2008; MAGGIO et al., 2012; DEREURE; CZUBEK; et al., 2012; DEREURE; MIKOSINKI; et al., 2012; HUMBERT et al., 2013). Todos os

estudos mostraram pelo menos três domínios (geração de sequência de alocação, ocultação da alocação e cegamento) com dados faltantes ou incertos.

Desse modo, os estudos foram classificados todos como alto risco de viés.

#### 4.4 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Dos 15 estudos incluídos, sendo **oito estudos multicêntricos** (ORTONNE, 1996; CARAVAGGI et al., 2003; MEAUME et al., 2008; UCCIOLI et al., 2011; DEREURE; CZUBEK; et al., 2012; DEREURE; MIKOSINKI; et al., 2012; HUMBERT et al., 2013; YOU et al., 2014). Foram sete unicentros (MAURO, DI et al., 1991; TADDEUCCI et al., 2004; ROMANELLI et al., 2007; ABBRUZZESE et al., 2009; FELZANI et al., 2011; MAGGIO et al., 2012; RAMOS-TORRECILLAS et al., 2014). Esses estudos foram publicados de 1991 a 2014.

Destaca-se que oito estudos foram realizados na Itália (MAURO, DI et al., 1991; CARAVAGGI et al., 2003; TADDEUCCI et al., 2004; ROMANELLI et al., 2007; ABBRUZZESE et al., 2009; FELZANI et al., 2011; UCCIOLI et al., 2011; MAGGIO et al., 2012), três na França (ORTONNE, 1996; DEREURE; CZUBEK; et al., 2012; DEREURE; MIKOSINKI; et al., 2012) um na Coreia (YOU et al., 2014), um na Espanha (RAMOS-TORRECILLAS et al., 2014), um na França, Marrocos e Polônia (HUMBERT et al., 2013) e um na França, Itália e, Suíça (MEAUME et al., 2008) (Quadro 13). Os resultados foram expostos de acordo com o tipo de ferida.

ESTUDO PÁIS		INTERVENÇÃO	CONTROLE	DESFECHOS DE INTERESSE
Caravaggi <i>et al.</i> , (2003)	Itália	Fibroblastos autólogos no Hyalograft 3D® com Laserskin®	Gaze não aderente parafinada	- Cicatrização completa. - Tempo para completar a cicatrização de feridas. - Eventos adversos - infecção - Dor.
Uccioli <i>et al.</i> (2011)	Itália	Fibroblastos autólogos no Hyalograft 3D® com Laserskin®	Gaze não aderente parafinada	- Cicatrização completa. - Tempo para completar a cicatrização de feridas. - <i>Mudança do tamanho e da área ferida.</i> - <i>Eventos adversos.</i>
Di Mauro (1991)	Itália	Colágeno liofilizado tipo II	Ácido Hialurônico	- Tempo para completar a cicatrização.
You, Ahn, Rhie (2014)	Coreia	Enxerto com ácido hialurônico de fibroblastos-autólogo complexo	Curativo de espuma não- aderente	- Cicatrização completa. - Tempo para completar a cicatrização de feridas. - Mudança do tamanho e da área ferida. - Eventos adversos.
Felzani <i>et al.</i> (2011)	Itália	Lys-AH®	Hialuronato de sódio	- Tempo para completar a cicatrização de feridas. - Mudança do tamanho e da área ferida.
Ramos- Torrecillas <i>et al.</i> (2014)	Espanha	Fator de crescimento rico em plaquetas	Tratamento padrão	- Cicatrização completa. - Tempo para completar a cicatrização de feridas.
Abbruzzese <i>et al.</i> (2009)	Itália	Vulnamin® gel e película de poliuretano	Veículo de gel inerte	- Mudança do tamanho e da área ferida. - Tempo para completar a cicatrização de feridas. - Evento Adverso - Infecção.
Dereure, Mikosinski, Zegota, Allaert (2012)	França	Ácido hialurônico 0,05% ( <i>laluset®</i> ) impregnado em espuma e gaze	Hidrocoloide	- Mudança do tamanho e da área ferida. - Intensidade de dor. - Efeitos adversos.
Maggio <i>et al.</i> (2012)	Itália	Curativo Vulmarim®	Alginate de cálcio.	- Cicatrização completa - Mudança do tamanho e da área ferida.
Romanelli <i>et al.</i> (2007)	Itália	Oasis®	Hyaloskin®	- Cicatrização completa. - Dor. - Eventos adversos.
Taddeucci <i>et al.</i> (2004)	Itália	Hialurofil-F®	Gaze parafinada	- Mudança do tamanho e da área ferida. - Dor - Efeitos adversos.
Meaume <i>et al.</i> (2008)	França, Itália e Suíça	Hidrocolóide contendo ácido hialurônico	Hidrocolóide	- Cicatrização completa - Mudança do tamanho e da área ferida. - Tempo para completar a cicatrização de feridas. - Dor. - Eventos Adversos.
Humbert, Mikosinski, Benchihi, Allaert (2013)	França, Marrocos e Polônia	Ácido Hialurônico 0,05% ( <i>laluset®</i> )	Veículo neutro <i>laluset®</i> sem ácido hialurônico)	- Cicatrização completa - Mudança do tamanho e da área ferida. - Intensidade da dor. - Efeitos adversos.
Dereure, Czubek, Combemale (2012)	França	Ácido Hialurônico a 0,2% tópico ( <i>lalusetcrem®</i> )	Veículo neutro <i>laluset®</i> sem ácido	- Cicatrização completa - Mudança do tamanho e da área ferida. - Intensidade de dor



			hialurônico	- Efeitos adversos.
Ortonne(1996)	França	Ácido hialurônico 0,05%	Dextranomer ®	- Mudança do tamanho e da área ferida. - Eventos Adversos. - Dor.

QUADRO 13 - RELAÇÃO DOS ESTUDOS SELECIONADOS DE ACORDO COM AUTOR, PAÍS, DELINEAMENTO DO ESTUDO, INTERVENÇÃO, CONTROLE E DESFECHOS

FONTE: O autor (2016)

#### 4.5 ÚLCERA POR PRESSÃO

Foram incluídos dois estudos randomizados que avaliaram a úlcera por pressão (FELZANI et al., 2011; RAMOS-TORRECILLAS et al., 2014), com 150 participantes no total. Um estudo foi realizado na Espanha (RAMOS-TORRECILLAS et al., 2014) e o outro na Itália (FELZANI et al., 2011) ambos unicêntricos. Um estudo teve duração de 36 dias (RAMOS-TORRECILLAS et al., 2014) e o outro 15 dias (FELZANI et al., 2011).

##### **Intervenção**

- a) Um estudo utilizou o tratamento padrão (grupo controle) e grupo intervenção - Platelet-rich Growth Factor (PRGF), ou seja, fator de crescimento rico em plaquetas derivado de sangue fresco contendo uma alta concentração de plaquetas mais ácido hialurônico (RAMOS-TORRECILLAS et al., 2014).

Foram formados três tipos de tratamento:

Grupo A - Uma dose de PRGF ;

Grupo B- Duas doses de PRGF ;

Grupo C - Duas doses de PRGF mais ácido hialurônico.

Os pacientes foram tratados com protocolo padrão do hospital a cada 3 dias: o debridamento da úlcera, limpeza com solução salina fisiológica e gaze estéril, aplicação de hidrogel líquido (Intrasite Gel, Smith &Sobrinho, Barcelona, Espanha), e colocação de um curativo de poliuretano (MepilexBorder Lite1, Molnlycke Health Care, Madri, Espanha) (RAMOS-TORRECILLAS et al., 2014).

b) Outro estudo utilizou a formulação do ácido hialurônico: Lys-AH (Lysial®, Fatai-NylSrl; Jasper LLC Lugano, Suíça) versus hialuronato de sódio (FELZANI et al., 2011). Os produtos foram fornecidos em recipientes idênticos, sendo a única diferença o número do lote. As feridas foram limpas com soro fisiológico. Os coágulos de sangue, corpos estranhos, e tecido necrótico em excesso foram removidos com gaze. Pele macerada foi removida cirurgicamente. Após a limpeza, o creme foi aplicado como uma camada fina sobre a superfície da úlcera, foi realizado curativo secundário com gazes para o contato direto com a ferida, o curativo final com gaze estéril (FELZANI et al., 2011).

Os dois estudos totalizaram 150 pacientes (QUADRO 14), o sexo feminino foi predominante e ambos os estudos formaram três grupos para avaliação.

ESTUDO	NÚMERO TOTAL DE PACIENTES	IDADE MÉDIA	MASCULINO	FEMININO	NÚMERO DE PACIENTES		
					Grupo A	Grupo B	Grupo C
Felzani <i>et al.</i> (2011)	50	56 ± 7anos	21	29	20 com lesões estágio I	20 com lesões estágio II	10 com lesões estágio III
Ramos-Torrecillas <i>et al.</i> (2014)	100	82 anos	40	60	34 úlceras intervenção 1 dose de PRGF	25 úlceras intervenção 2 doses de PRGF	40 úlceras intervenção 2 doses de PRGF + ácido hialurônico

QUADRO 14 - ESTUDO, NÚMERO TOTAL DE PACIENTES, IDADE MÉDIA, PACIENTES MASCULINOS E FEMININOS, NÚMERO DE PACIENTES EM CADA GRUPO

FONTE: O AUTOR (2016)

### Desfecho cicatrização

No estudo de (FELZANI et al., 2011) o período necessário tratamento para atingir **50% de regressão da lesão era menor no Lys-AH (9 dias versus 15 dias, p <0,05)**. No segundo grupo estágio II o período necessário tratamento para atingir **50% de regressão da lesão era menor no Lys-AH (9,5 dias versus 15 dias, P <0,05)**. O terceiro grupo estágio III da úlcera por pressão o período necessário de tratamento para atingir **50% de regressão da lesão foi mais curto na Lys-AH (12,9 dias contra 19,2 dias, P <0,05)**.

No estudo de (RAMOS-TORRECILLAS et al., 2014) após 36 dias de tratamento todos **os três grupos apresentaram redução significativa da área de**

**UP**, em relação ao grupo controle ( $p \leq 0,001$ ). Houve diferença significativa entre os grupos A e C ( $p \leq 0,001$ ), mas não entre os Grupos A e B ( $p = 0,915$ ) ou entre B e C ( $p = 0,065$ ) (QUADRO 15).

O tempo de tratamento para as diferentes intervenções variou de 15 a 36 dias. Nos grupos intervenção (AH) houve mais regressão que no grupo controle (QUADRO15).

ESTUDO	TEMPO DE TRATAMENTO E REDUÇÃO DA ÁREA DA ÚLCERA EM 15 DIAS			TEMPO DE TRATAMENTO E REDUÇÃO DA ÁREA DA ÚLCERA EM 36 DIAS		
	Grupo A	Grupo B	Grupo C	Grupo A	Grupo B	Grupo C
Felzaniet al.(2011)	90% (n=10) Lys-AH 70% (n=10) controle	70% (n=10) Lys-AH 40% (n=10) controle	5 úlceras (n=7) Lys-AH 2 úlceras (n=7) controle	-	-	-
Ramos-Torcillas et al. (2014)	-	-	-	48,3 + 25,8%	54,8 + 44,7%	80,4 + 27,0%

QUADRO 15 - ESTUDO TEMPO DE TRATAMENTO E REDUÇÃO DA ÁREA DA ÚLCERA EM 15 DIAS, TEMPO DE TRATAMENTO E REDUÇÃO DA ÁREA DA ÚLCERA EM 36 DIAS

FONTE: O AUTOR (2016)

Os resultados demonstram que a adição de Lys-AH, como um adjuvante para o tratamento padrão no processo de cicatrização de úlceras de decúbito proporciona **maior eficácia para o tratamento**, e parece sugerir a sua utilização em outras abordagens terapêuticas.

**Os resultados indicam que o PRGF em combinação com AH é uma alternativa ao tratamento padrão da UP.** A maior redução de UP foi evidenciada no grupo B com duas doses de PRGF e grupo C com AH. No entanto não houve diferença estatística significativa entre os Grupos A, B e C, que pode ser atribuído a grande variabilidade de UP e localização da área de superfície no grupo B e menor número de pacientes.

### Eventos adversos

O estudo de (FELZANI et al., 2011) **não apresenta** dados de eventos adversos.

No estudo de (RAMOS-TORRECILLAS et al., 2014) não houve infecção em 124 UP no período de 36 dias. **Não há relato** de outros eventos adversos.

Ressalta-se que os desfechos de qualidade de vida e taxa de recorrência não foram avaliados em nenhum dos estudos.

#### 4.6 PÉ DIABÉTICO

Foram incluídos quatro estudos randomizados que avaliaram o pé diabético (MAURO, DI et al., 1991; CARAVAGGI et al., 2003; UCCIOLI et al., 2011; YOU et al., 2014). Três estudos (CARAVAGGI et al., 2003; UCCIOLI et al., 2011; YOU et al., 2014) **eram multicêntricos** e um (MAURO, DI et al., 1991) unicêntrico. Com relação ao país, os estudos foram na Coreia (YOU et al., 2014) e Itália (MAURO, DI et al., 1991; CARAVAGGI et al., 2003; UCCIOLI et al., 2011). Um estudo teve duração de 11 semanas (CARAVAGGI et al., 2003); dois de 12 semanas (UCCIOLI et al., 2011; YOU et al., 2014) e um não apresentou o tempo de seguimento (MAURO, DI et al., 1991).

Os estudos (MAURO, DI et al., 1991; CARAVAGGI et al., 2003; UCCIOLI et al., 2011; YOU et al., 2014) totalizaram 324 pacientes. Um estudo (MAURO, DI et al., 1991) não descreve o número de pacientes no grupo controle e intervenção e dois estudos não referem à idade média dos participantes (MAURO, DI et al., 1991; CARAVAGGI et al., 2003) (QUADRO 16).

ESTUDO	NÚMERO TOTAL DE PACIENTES	NÚMERO DE PACIENTES EM CADA GRUPO		IDADE MÉDIA	
		INT	CONTR	INT	CONTR
Caravaggi <i>et al.</i> (2003)	79	43 (21 dorsal e 22 plantar)	36 (16 UP dorsal e 20 plantar)	-	-
Di Mauro <i>et al.</i> (1991)	20	-	-	60-78 anos-	
Uccioli <i>et al.</i> (2011)	160	80	80	61(± 10)	62(± 11)
You, Han, Rhie (2014)	65	33	32	61,2 (± 11,4)	63,8 (± 10,7)

QUADRO 16 - ESTUDO, NÚMERO TOTAL DE PACIENTES, NÚMERO DE PACIENTES NO GRUPO INTERVENÇÃO E CONTROLE, IDADE MÉDIA DOS PACIENTES NO GRUPO INTERVENÇÃO E CONTROLE

FONTE: O AUTOR (2016)

NOTA: INT (INTERVENÇÃO); CONTR (CONTROLE).

No estudo de (CARAVAGGI et al., 2003), foram analisadas úlceras dorsais e plantares e (UCCIOLI et al., 2011) avaliou somente úlceras plantares. Dois estudos (CARAVAGGI et al., 2003; UCCIOLI et al., 2011) utilizaram a mesma intervenção.

#### Intervenção

- Fibroblastos autólogos no Hyalograft 3D com Laserskin (grupo intervenção) versus curativo com gaze não-aderentes parafinada (grupo controle). (CARAVAGGI et al., 2003).
- Fibroblastos autólogos no Hyalograft 3D com Laserskin (grupo intervenção) versus curativo com gaze não aderente parafinada (grupo controle) (UCCIOLI et al., 2011).
- Enxerto de um ácido hialurônico de fibroblastos-autólogo complexo versus curativo de espuma não-aderente (YOU et al., 2014).
- Colágeno liofilizado tipo II *versus* ácido hialurônico em gaze (MAURO, DI et al., 1991).

### Desfecho cicatrização e redução da área da ferida

Em relação à cicatrização três estudos (CARAVAGGI et al., 2003; UCCIOLI et al., 2011; YOU et al., 2014) apresentaram número maior de cicatrização em pacientes do grupo intervenção (QUADRO 17).

ESTUDO	NÚMERO DE ÚLCERAS CICATRIZADAS		TEMPO PARA ALCANÇAR A CICATRIZAÇÃO		REDUÇÃO DA ÁREA DA ÚLCERA	
	INT	CONTR	INT	CONTR	INT	CONT
Caravaggi et al. (2003)	<b>65,3%</b>	49,6%	<b>57 dias</b>	77 dias		
Di Mauro et al.(1991)	-	-	<b>49,0 + 1,0 Dias</b>	32,4 + 8,6 dias		
Uccioli et al. (2011)	<b>19 (24%)</b>	17 (21%)	<b>50 dias</b>	58 dias		
You, Ahn, Rhie (2014)	<b>26 (84%)</b>	11 (34%)	<b>36,4 ± 17,6 dias</b>	48,4 ± 13,1 Dias	3,0 ± 2,6 cm <sup>2</sup>	2,1 ± 1,5 cm <sup>2</sup>

QUADRO 17 - ESTUDO, NÚMERO DE ÚLCERAS CICATRIZADAS, TEMPO PARA ALCANÇAR A CICATRIZAÇÃO, REDUÇÃO DA ÁREA DA ÚLCERA

FONTE: O AUTOR (2016)

NOTA: INT (INTERVENÇÃO); CONTR (CONTROLE).

Três estudos (MAURO, DI et al., 1991; CARAVAGGI et al., 2003; UCCIOLI et al., 2011) **não descrevem a redução da área da ferida** de acordo com o QUADRO 17.

Ainda em relação à cicatrização, os estudos de (CARAVAGGI et al., 2003) e (UCCIOLI et al., 2011) analisaram úlceras dorsais e plantares. Nas úlceras plantares o grupo intervenção apresentou maior cicatrização que o controle em ambos os estudos (QUADRO18).

ESTUDO	NÚMERO DE CICATRIZAÇÃO ÚLCERA PLANTAR		MEDIANA PARA COMPLETAR CICATRIZAÇÃO ÚLCERA PLANTAR		REDUÇÃO PERCENTUAL BASAL MÉDIA	
	INT	CONTR	INT	CONTR	INT	CONTR
Caravaggi <i>et al.</i> (2003)	<b>55% (12 de 22)</b>	50% (10 de 20)	<b>57 dias</b>	58,5 dias	- 61,1 ± 26,0%	-64,7 ± 34,7%
Ucioli <i>et al.</i> (2011)	<b>24% (19 de 52 pacientes)</b>	21% (17 de 50 pacientes)	<b>50 dias</b>	58 dias	-	-

QUADRO 18 - ESTUDO, NÚMERO DE CICATRIZAÇÃO DE ÚLCERA PLANTAR, MEDIANA PARA COMPLETAR A CICATRIZAÇÃO DA ÚLCERA PLANTAR.

FONTE: O autor (2016)

NOTA: INT (Intervenção); CONTR (Controle).

No estudo de (CARAVAGGI *et al.*, 2003) o tempo médio para completar a cicatrização na população controle não estava disponível, porque o fechamento completo não foi aparente nos 77 dias, na visita final. Das 43 úlceras no tratamento, 83,7% (n=36) e 16,3% (n=7), receberam um ou dois enxertos de fibroblastos autólogos em Hyalograft 3D, respectivamente, e 95,4% (n = 41) e 4,6% (n=2) receberam um ou dois enxertos de queratinócitos autólogos em Laserskin, respectivamente. As primeiras e subseqüentes aplicações de enxertos foram normais.

O estudo de (UCCIOLI *et al.*, 2011) somente cita que no subgrupo úlcera dorsal após o ajuste para a área da úlcera e duração, o tratamento apresentou **um efeito estatisticamente significativo sobre a probabilidade de cicatrização das feridas** (p= 0,047). A razão de risco estimada indicou que uma úlcera tratada com transplante autólogo de Hyalograft-3D e Laserskin autotransplante teve chance 2,17 vezes maior para o fechamento por unidade de tempo do que uma úlcera tratada com cuidado padrão.

A mesma análise no subgrupo de úlcera plantar indicou que o tratamento com auto-enxerto Hyalograft-3D e autotransplante Laserskin favoreceu a cicatrização da úlcera, embora não foi estatisticamente significativo (UCCIOLI *et al.*, 2011).

O QUADRO 19 demonstra que as úlceras dorsais obtiveram mais cicatrização no grupo intervenção, o estudo de (UCCIOLI *et al.*, 2011), não apresenta o número de úlceras dorsais cicatrizadas.

ESTUDO	NÚMERO DE CICATRIZAÇÃO ÚLCERA DORSAL		MEDIANA PARA COMPLETAR CICATRIZAÇÃO ÚLCERA DORSAL		REDUÇÃO PERCENTUAL BASAL MÉDIA	
	INT	CONTR	INT	CONTR	INT	CONTR
Caravaggi C, <i>et al.</i> (2003)	67% (14 de 21)	25% (5 de 16)	63 dias	-	- 68,0 ± 37,3%	-32,9 ± 35,1%
Uccioli (2011)	-	-	-	-		

QUADRO 19 - ESTUDO, NÚMERO DE CICATRIZAÇÃO DE ÚLCERA PLANTAR, MÉDIA PARA COMPLETAR A CICATRIZAÇÃO DA ÚLCERA DORSAL.

FONTE: O AUTOR (2016)

NOTA: INT (INTERVENÇÃO); CONTR (CONTROLE).

No estudo de (CARAVAGGI et al., 2003), foi realizada uma análise por protocolos dados disponíveis para os pacientes que completaram o estudo, a fim de avaliar a robustez dos resultados. Foi realizada análise no conjunto compreendendo 61 úlceras, isto é, 26 úlceras no grupo controle e 35 no grupo intervenção (18 úlceras não eram seguidas de acordo com o protocolo). A cicatrização completa das feridas foi conseguida em 63,7% das úlceras do grupo intervenção versus 50% de úlceras do grupo controle ( $p=0,332$ ) com um tempo médio para a cicatrização da úlcera completa de 59 dias para o grupo de intervenção e  $> 77$  dias para o grupo controle.

No estudo de (UCCIOLI et al., 2011) uma redução de 50% na área da úlcera foi obtida significativamente mais rápida no grupo intervenção em comparação com o controle (média de 40 versus 50 dias;  $p=0,018$ ). A taxa de redução semanal era a favor do grupo intervenção durante todo o período do estudo, e a **redução percentual semanal foi significativamente maior no grupo de intervenção** duas semanas depois da linha de base (29% versus 14%;  $p=0,023$ ). Aos 20 meses, a cicatrização completa da úlcera foi obtida em 50% do grupo intervenção 43% no controle.

Para a análise de subgrupo de úlceras não curadas, foram identificados um total de 84 úlceras não curadas em 28 úlceras dorsais, 54 plantares, e 2 sem local registrado. No grupo úlcera plantar, o tratamento não pareceu influenciar o resultado. No entanto, em úlceras dorsais não curadas, o tratamento com substitutos de pele autólogos tinha efeito estatisticamente benéfico na probabilidade de cura da ferida ( $p=0,035$ ). A razão de risco estimada indicou que uma úlcera nesta subpopulação tratada com auto-enxerto **Hyalograft-3D e Laserskin**

**autotransplante teve um 3,65 vezes mais chances para** o fechamento por unidade de tempo do que paciente controle (UCCIOLI et al., 2011).

### **Desfecho eventos adversos**

No estudo de (CARAVAGGI et al., 2003) foram relatados 22 eventos adversos a partir dos 82 pacientes randomizados (26,8%). Estes acontecimentos foram igualmente distribuídos entre os dois grupos. Destes, 17 (10 no grupo controle e 7 no grupo intervenção) foram classificados como eventos adversos graves.

Os eventos adversos mais frequentes incluíram infecção da ferida, inflamação, e piora da isquemia. Nove indivíduos (6 controle e 3 intervenção) foram retirados do estudo devido a ocorrência de eventos adversos graves.

O grau de evento foi classificado como "severo" em oito casos (36,4%), "moderado" em seis (36,4%), e "baixo" em oito (36,4%). **Nenhum evento adverso foi relacionado com qualquer um dos produtos utilizados no estudo.** Devido ao baixo número de eventos adversos, não foi efetuada estatística de comparação.

Ainda no estudo de (CARAVAGGI et al., 2003) foram avaliados parâmetros secundários de eficácia do produto (presença de tecido fibroso, tecido necrosado, maceração, exsudato, odor, infecção, dor e sintomatologia), e ambos os grupos apresentaram melhora nesses parâmetros, o **grupo intervenção mostrou superioridade em relação ao controle, na presença do exsudado.** No final do estudo, o exsudato esteve ausente em 86 e 69,4% intervenção *versus* controle, respectivamente, com um aumento estatisticamente significativo para as úlceras dorsais. Foi ausente em 31,3 contra 71,4% (visita 7,  $p=0,036$ ) e em 50% contra 90,5 (visita 12,  $p=0,013$ ) no controle e intervenção, respectivamente.

No estudo de (UCCIOLI et al., 2011) foram avaliados em relação à **segurança** 171 pacientes ( $n=84$  intervenção;  $n=87$  controle). **Não houve diferença significativa** entre os dois grupos em termos de variação média desde o início até 12 semanas para qualquer parâmetro laboratorial.

Durante o período de estudo de 12 semanas, ocorreram eventos adversos em 18 (21%) dos pacientes do grupo intervenção e 14 (16%) no controle. A maioria dos eventos (41/46) foi moderada. Em ambos os grupos o evento adverso mais frequente foi **a infecção** de 15,4% ( $n=13$ ) no grupo de tratamento e 11,4% ( $n=10$ ) no grupo controle (UCCIOLI et al., 2011).



O mesmo estudo (UCCIOLI et al., 2011) refere que ocorreram nove eventos adversos graves: 7 (derrame articular, infecção, amputação [2], falência do miocárdio, osteomielite e hematêmese) eventos no grupo intervenção e dois eventos (tromboflebite e derrame pleural) grupo controle ( $p = 0.2621$ ); **nenhum foi considerado relacionado ao tratamento do estudo**. Um total de 103 pacientes atendidos em 18 meses de *follow-up* da visita (51 e 52 pacientes de intervenção e de controle, respectivamente); 9 eventos adversos foram relatados sendo 1 (2%) por paciente do grupo de intervenção e por 8 (15,4%) do grupo controle. Um destes pacientes morreu (grupo controle). **Nenhum dos eventos foi considerado relacionado com o tratamento do estudo.**

No estudo de (YOU et al., 2014) os eventos adversos ocorreram em dois pacientes (7%) do grupo de tratamento que desenvolveram infecções. No grupo controle foram relatados sete eventos adversos em pacientes (22%) como se segue: infecção de ferida operatória ( $n=5$ ), fratura de membros inferiores ( $n=1$ ) e infecção do trato respiratório superior ( $n=1$ ). **Contudo, nenhum desses eventos foi relacionado aos curativos do estudo** e não há diferença estatística observada entre os dois grupos ( $p=0,15$ ).

No estudo de (MAURO, DI et al., 1991) nove pacientes tratados com colágeno liofilizado necessitaram de antibiótico, houve melhora em sintomas tais como redução da dor, prurido, e parestesia nos pacientes tratados com colágeno liofilizado. E não relata eventos adversos.

#### 4.7 ÚLCERA VENOSA

Foram incluídos nove estudos randomizados que avaliaram a úlcera de perna (ORTONNE, 1996; TADDEUCCI et al., 2004; ROMANELLI et al., 2007; MEAUME et al., 2008; ABBRUZZESE et al., 2009; MAGGIO et al., 2012; DEREURE; CZUBEK; et al., 2012; DEREURE; MIKOSINKI; et al., 2012; HUMBERT et al., 2013), com 641 participantes no total (QUADRO 20).

Quatro estudos foram realizados na Itália (TADDEUCCI et al., 2004; ROMANELLI et al., 2007; ABBRUZZESE et al., 2009; MAGGIO et al., 2012) os demais na França (ORTONNE, 1996; MEAUME et al., 2008; DEREURE; CZUBEK; et al., 2012; DEREURE; MIKOSINKI; et al., 2012; HUMBERT et al., 2013). Cinco

estudos foram **multicêntricos** (ORTONNE, 1996; MEAUME et al., 2008; DEREURE; CZUBEK; et al., 2012; DEREURE; MIKOSINKI; et al., 2012; HUMBERT et al., 2013).

ESTUDO	LOCAL DO ESTUDO	NÚMERO TOTAL DE PACIENTES	NÚMERO DE PACIENTES		IDADE MÉDIA	
			INT	CONTR	INT	CONTR
Abbruzzese <i>et al.</i> (2009)	Itália	30	15	15	61,8 ±8,9	62,4 ±7,4
Dereure, Mikosinski, Zegota, Allaert (2012)	20 centros (4 França e 16 Polônia)	143	72	71	64,2 ±14,4	68,5 ±13,1
Dereure, Czubek, Combemale (2012)	24 centros (França e Polônia)	101	50	51	68,6 ±12,4	69,7 ±14,2
Humbert, Mikosinski, Benchikhi, Allaert (2013)	29 centros (França, Marrocos e Polônia)	89	45	44	59,4	64,1
Maggio <i>et al.</i> (2012)	Itália	52	26	26	58,6	57,9
Meaume <i>et al.</i> (2008)	18 centros em 3 países (Suíça, Itália e França)	125	63	62	73 ±1,4	75 ± 1,4
Romanelli <i>et al.</i> (2007)	Departamento de dermatologia	50	26(oasis)	24(hyalos kin)	64 ± 13	62 ±8
Taddeucci <i>et al.</i> (2004)	Departamento de dermatologia	24 úlceras 17 participantes	12 úlceras (AH)	12 úlceras		
Ortonne (1996)	Pacientes hospitalizados	51	27	24	66,2 ±3,1	69,7 ±3,6

QUADRO 20 - ESTUDO, LOCAL DO ESTUDO, NÚMERO TOTAL DE PACIENTES, NÚMERO DE PACIENTES NO GRUPO INTERVENÇÃO E CONTROLE, IDADE MÉDIA DOS PACIENTES NO GRUPO INTERVENÇÃO E CONTROLE

FONTE: O AUTOR (2016)

NOTA: INT (INTERVENÇÃO); CONTR (CONTROLE).

Os desfechos avaliados foram em relação à redução da área da lesão, cura da lesão, tempo de cicatrização, completa cicatrização, exsudato, necrose, edema, aspecto da pele peri-úlceras, dor, conforto do paciente, satisfação do paciente, complicações infecciosas.

### Intervenção

- Os pacientes do grupo A foram tratados com a aplicação local de Vulnamin® gel e película de poliuretano (Biocclusive® Gel - Systagenix Tratamento de Feridas, Gargrave, Reino Unido), e os pacientes do grupo B foram tratados com o veículo inerte do gel e filme. (ABBRUZZESE et al., 2009).
- Vulnamin® pomada aplicação local e Vulnamin® pó (duas cápsulas para evitar precipitação dos aminoácidos: primeira contendo glicina 1,5 gr, lisina 0,15 gr, leucina 0,25 gr, AH, e a segunda prolina 1,1 gr, e alginato de cálcio

(Ca-alginato), *versus* alginato de cálcio. Todos os pacientes receberam três camadas de compressão elástica aplicada por profissional médico, em conformidade com os critérios para tratamento da úlcera venosa. A compressão foi removida no início de cada visita, e reaplicada nova compressão ao final da visita (MAGGIO et al., 2012).

- Curativo de hidrocoloide contendo 0,2% AH *versus* curativo de hidrocoloide de referência em pacientes com úlceras de perna venosa ou de origem mista (MEAUME et al., 2008).
- Hyalofill-f (derivado de hialuronato) com gaze estéril e bandagem de compressão Pehacrepp E *versus* gaze parafinada combinada com gaze estéril e bandagem (TADDEUCCI et al., 2004).
- Substituto natural de matriz extracelular que contém todos os principais componentes da matriz extracelular dérmica OASIS® *versus* um curativo que com apenas um único componente da matriz extracelular, AH (Hyaloskin®) (ROMANELLI et al., 2007).
- Compressa de gaze impregnada com 4 g AH de creme contendo 0,05% de AH *versus* aplicação de Dextranomer® (sache monodose contendo 6,4g de Dextranomer) (ORTONNE, 1996).
- Compressa de gaze com laluset® (0,05% de AH) *versus* curativo de Hidrocolóide (DuoDERM® E) (DEREURE; MIKOSINKI; et al., 2012).
- laluset® creme (0,2% de AH) *versus* veículo neutro (mesma formulação do laluset® sem AH) (DEREURE; CZUBEK; et al., 2012).
- AH 0,05% impregnado em gaze de algodão (laluset®) *versus* veículo neutro (mesma formulação laluset® sem AH) tratamento por 60 dias ou até cura completa da úlcera (HUMBERT et al., 2013).

### **Desfecho cicatrização**

No estudo de (ABBRUZZESE et al., 2009) e (MAGGIO et al., 2012) que usaram intervenções parecidas (Vulnamin®) a intervenção contendo AH **foi mais efetiva na redução da área da úlcera** que o controle (QUADRO 21).

Houve maior **redução de área da úlcera na intervenção nos estudos** (DEREURE; CZUBEK; et al., 2012) e (HUMBERT et al., 2013) que utilizaram

laluset®. Nesse estudo (DEREURE; MIKOSINKI; et al., 2012) que também utilizou o laluset® não apresentou dados de redução ou cicatrização da úlcera (QUADRO 21).

ESTUDO	CICATRIZAÇÃO		REDUÇÃO DA ÁREA		TEMPO DE CICATRIZAÇÃO	
	INT	CONTR	INT	CONTR	INT	CONTR
Abbruzzese <i>et al.</i> (2009)	14 (n=15) 93%	9 (n=15)	(4 sem) 10,7 ± 9,4 cm <sup>2</sup> -58,7%	(4 sem) 20,9 ± 12,6 cm <sup>2</sup> -23,4%	60,4 ± 24,8 Dias	79,9 ± 18,6 Dias
Maggio <i>et al.</i> (2012)	61% (16/26)	27% (26/07)	3,04 ± 0,8 cm <sup>2</sup>	10,96 ± 3,8 cm <sup>2</sup>	-	-
Dereure, Mikosinski, Zegota, Allaert (2012)						
Dereure O, Czubek M, Combemale P. (2012)	3	4	45 (dias) 39 ±6%	45 (dias) 5 ±9%	-	-
Taddeucci <i>et al.</i> (2004)	2	1	8,1 cm <sup>2</sup> 33%	-0,4 cm <sup>2</sup> 1,8%	-0,129 ± 0,17cm <sup>2</sup>	-0,008 ± 0,05 cm <sup>2</sup>
Meaume <i>et al.</i> (2008)	4	4	- 42,6%	-31,0%		
	-		-	-	-	-
Humbert <i>et al.</i> (2013)			(73 ± 4,6%)	(46 ± 9,6%)	31,1% (45 dias) 37,8% (60 dias)-	9,3% (45 dias) 16,3% (60 dias)-
Romanelli <i>et al.</i> (2007)	82,6% (21) grupo OASIS	6,2% (11) grupo Hyaloski n				
Ortonne (1996)			21 (dias) 10,8± 4,0cm <sup>2</sup>	21 (dias) 18,9 ±3,2 cm <sup>2</sup>		

Somente o estudo de (ABBRUZZESE et al., 2009) refere dados de cicatrização, com **maior cicatrização no grupo intervenção** (QUADRO 21).

A cicatrização da úlcera **foi maior no grupo intervenção** que no de controle (ROMANELLI et al., 2007; MAGGIO et al., 2012; HUMBERT et al., 2013). No entanto, em um estudo (ROMANELLI et al., 2007) a intervenção não possui AH.

Para (ABBRUZZESE et al., 2009) a percentagem de área coberta por granulação lesionado tecido após quatro semanas de tratamento foi significativamente mais elevada em os pacientes do grupo A, quando comparados com os do grupo B ( $62,8 \pm 14,7\%$  vs  $28,3 \pm 10,2\%$ ,  $P < 0,01$ ). A satisfação geral expressa pelos pacientes foi significativamente maior nos pacientes do grupo intervenção ( $8,2 \pm 1,1$  vs  $6,7 \pm 2,2$ ,  $P < 0,05$ ).

No estudo de (MAGGIO et al., 2012) do início do estudo dias demonstrou que o Vulnamin® induziu mais rápido a **redução de áreas da úlcera ( $p < 0,05$ )**.

No estudo de (ROMANELLI et al., 2007) no final do período de 16 semanas, o grupo OASIS **foi significativamente** melhor para cicatrização que Hyaloskin para o tratamento de úlceras venosas e arteriais ( $p < 0,001$ )

No estudo de (HUMBERT et al., 2013) a porcentagem de **redução de tamanho da úlcera foi maior** em 30 e 60 dias no grupo AH. Entre o dia zero e o dia 60 a porcentagem de tecido de granulação diminuiu  $8,5\%$  ( $\pm 7,6$ ) no grupo AH, enquanto no grupo veículo neutro houve um aumento do tecido de granulação  $9,0\%$  ( $\pm 8,0$ ). No dia 30 a evolução da úlcera foi significativamente diferente entre os grupos ( $p = 0,045$ ), bem como no dia 45 ( $p = 0,004$ ). A evolução da necrose de tecido fibrinoso permaneceu comparável entre os grupos. A evolução da pele peri-ulcerosa foi comparável entre os grupos de tratamento, exceto para exsudação ( $p = 0,014$ ; para o dia 60), em que os pacientes do grupo AH apresentaram redução de sinais. **A redução do tamanho da úlcera entre o dia zero e o dia 45 foi de 72% para o grupo AH**, enquanto para o veículo neutro foi de  $45\%$  ( $p = 0,029$ ).

Para (MEAUME et al., 2008), ambos os tratamentos foram eficazes para diminuir progressivamente o tamanho da ferida. No entanto, não houve diferença estatística entre os grupos, embora se observa **melhor cura no grupo** controle após 42 dias de tratamento ( $p < 0,06$ ).

No estudo de (DEREURE; MIKOSINKI; et al., 2012) a porcentagem de **redução de úlcera é expressa** pelo  $p = 0,3931$  e a porcentagem de cura completa  $p = 0,6704$ . O que significa não ter diferença estatisticamente entre o HA.

Foi relatado (TADDEUCCI et al., 2004) que em oito semanas **houve redução da área da úlcera de  $7,7 \text{ cm}^2$  entre os grupos ( $p = 0,0019$ )**. A epitelização foi de 100% no grupo intervenção e 50% controle ( $p = 0,044$ ). A maceração esteve presente em 50% das úlceras, após 8 semanas no grupo da intervenção, comparado com 58% no controle ( $p = 0,005$ ).

### **Desfecho eventos adversos**

No estudo de (ABBRUZZESE et al., 2009) os pacientes referiram dor e desconforto, três pacientes no grupo intervenção e dois no grupo controle. Sensibilização da pele um no grupo intervenção e um no grupo controle. Odor foi referido somente pelo grupo controle. Não foram observadas diferenças no número de complicações infecciosas nos dois grupos (4 no grupo A e 5 no Grupo B), bem como no número de eventos adversos. Todas as infecções foram tratadas com antibiótico sistêmico (clavulanato de amoxicilina) e curadas em menos de uma semana em todos os casos. Em nenhum caso requereu qualquer interrupção do protocolo de estudo.

No estudo de (DEREURE; CZUBEK; et al., 2012) a **intensidade da dor** durante troca do curativo foi avaliada pela Escala Visual Analógica (VAS) que vai de 0 a 100mm, em que 0mm sem dor e 100mm dor severa. A intensidade da dor foi de  $23,0 \pm 26,0$  no grupo intervenção e  $26,6 \pm 29,1$ . De zero para 45 dias a intensidade da dor diminuiu de  $9,85 \pm 3,5$ mm no grupo intervenção(  $p=0,029$ ).

Foram nove eventos adversos graves, dos quais cinco ocorreram no grupo intervenção e quatro no grupo controle (queimadura local, inflamação, dor, condição agravada). Queimadura local (1 intervenção, 2 controle), eczema local (1 intervenção, 4 controle), eritema local (4 intervenção, 2 controle), dor local (2 intervenção, 2 controle), condição agravada (2 intervenção, 1 controle), desconforto (0 intervenção, 3 controle), escoriação (2 intervenção, 0 controle), dor de cabeça (0 intervenção, 4 controle), dor em extremidade (4 intervenção, e 1 controle), prurido (0 intervenção, 3 controle) (DEREURE; CZUBEK; et al., 2012).

No estudo de (DEREURE; MIKOSINKI; et al., 2012) **não houve eventos adversos graves**. Cinco eventos adversos obtiveram o mesmo resultado: sangramento local, hipersensibilidade local, prurido local, calor local, complicação processual com nenhum evento para o grupo intervenção (gaze com AH) e um para o grupo controle (hidrocoloide). Complicações da ferida (3 intervenção, e 1 controle), hemorragia da ferida (1 intervenção, 0 controle), secreção da ferida (0 intervenção, 7 controle). Os eventos adversos foram mais severos no grupo controle ( $n=14$ ) que no grupo intervenção ( $n=4$ ), o que foi estatisticamente significativo ( $p=0,015$ ).

No estudo de (HUMBERT et al., 2013) do dia zero ao dia 60 a intensidade da dor (com base na VAS) diminuiu com tendência favorável para o grupo AH de 33,2

$\pm 3,7$  mm para  $11,5 \pm 2,8$  mm em média e  $33,4 \pm 4,0$  mm a  $13,7 \pm 2,9$  mm em média no grupo veículo neutro. No dia 30 a **intensidade de dor foi significativamente menor grupo AH** ( $12,4 \pm 2,6$ ) do que no grupo veículo neutro ( $22,8 \pm 3,8$ ) ( $p=0,026$ ).

Foi reportado um total de 48 eventos adversos em 27 pacientes (complicação de feridas, secreção de ferida, local de aplicação eczema, erisipela, hemorragia da ferida, infecção da ferida, eritema no local da aplicação, local de aplicação prurido, inflamação da ferida e flebite) (HUMBERT et al., 2013).

Ainda no estudo de (HUMBERT et al., 2013) no grupo AH 22,2% dos pacientes apresentaram pelo menos um evento adverso e 38,6% no grupo veículo neutro ( $p=0,233$ ). No grupo AH 6,7% tiveram um evento adverso relacionado ao tratamento, enquanto o grupo veículo neutro apresentou 18% ( $p=0,099$ ). Somente 12 dos eventos adversos foram considerados graves (8 no grupo AH e 4 no grupo veículo neutro) a diferença entre os grupos foi significativa com  $p=0,036$ , no entanto, eventos adversos graves no grupo AH foram registrados por um paciente e **somente um evento adverso foi relacionado com o tratamento (dor)** (HUMBERT et al., 2013).

Apenas um evento adverso grave foi referido durante o estudo: suspeita de infarto no grupo AH. Esse evento resultou na morte do paciente, mas não estava relacionado com o tratamento de acordo com o investigador.

No estudo de (MEAUME et al., 2008) foi verificado presença de edema, eritema, púrpura, odor em ambos os grupos durante o período de estudo. A presença e severidade de sintomas como dor localizada e prurido foram avaliadas pelos pacientes na escala VAS 100 mm. Em ambos os tratamentos os escores médios de VAS foram reduzidos a aproximadamente 50% dos valores iniciais: para dor após duas semanas de tratamento e para a prurido após três semanas de tratamento. Prurido e dor após 42 dias do tratamento foram de pouca relevância clínica em ambos os grupos de tratamento. O consumo de analgésico oral foi reduzido do dia 1 ao dia 42. Após 42 dias de tratamento a número de pacientes que tomam analgésicos por via oral foi reduzida a 19 e 18 pacientes nos grupos intervenção e controle. As diferenças entre os dois grupos no consumo de analgésicos orais ou não-esteroidal drogas anti-inflamatórias (NSAIDs) não foram estatisticamente significativas.

Quatro pacientes tratados com o hidrocólide mais AH (6,4% da população tratada) relataram pelo menos um evento adverso prurido e edema (um paciente),

erosão da pele peri-úlceras (um paciente), esfoliação e erupção cutânea (um paciente) e dor (um paciente). Nesse último paciente, uma exacerbação da dor foi observada mais tarde, em associação com insônia e taquicardia: essas manifestações gerais desapareceram imediatamente após a interrupção do tratamento (MEAUME et al., 2008).

Cinco pacientes tratados com o curativo hidrocoloide (8,1% da população tratada) **relataram pelo menos um evento adverso relacionado ao tratamento**. Entre esses, três pacientes tiveram exsudato e erosão (um paciente), prurido e eczema (um paciente) e eczema mais púrpura (um paciente) (MEAUME et al., 2008).

No estudo de Romanelli et al (2007) os pacientes do grupo OASIS relataram maior conforto em comparação com Hyaloskin® ( $p < 0,01$ ). Tratamento com OASIS® também resultou em menor dor do que o tratamento com Hyaloskin® ( $p < 0,05$ ). **Não foram observados eventos adversos com qualquer um dos tratamentos**.

No estudo de (ORTONNE, 1996) os eventos apresentados no grupo intervenção (AH) e controle (Dextranomer) após 21 dias de tratamento foram relacionados a eritema (6 intervenção, 9 controle), edema (1 intervenção, 6 controle), exsudato (3 intervenção, 4 controle) e dor (5 intervenção, 7 controle).

A intensidade e frequência da dor avaliada por (TADDEUCCI et al., 2004) em oito semanas foi  $p = 0,004$  e  $p = 0,002$ . Relataram identificação de 70% de infecções por *Staphylococcus aureus* nas úlceras.

O desfecho da qualidade de vida e a taxa de recorrência não foram avaliados em nenhum dos estudos (MAURO, DI et al., 1991; ORTONNE, 1996; CARAVAGGI et al., 2003; TADDEUCCI et al., 2004; ROMANELLI et al., 2007; MEAUME et al., 2008; ABBRUZZESE et al., 2009; FELZANI et al., 2011; UCCIOLI et al., 2011; MAGGIO et al., 2012; DEREURE; CZUBEK; et al., 2012; DEREURE; MIKOSINKI; et al., 2012; HUMBERT et al., 2013; YOU et al., 2014; RAMOS-TORRECILLAS et al., 2014).

#### 4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA DO DESFECHO CICATRIZAÇÃO

A metanálise para cicatrização de úlceras plantares usando AH totalizaram 144 pacientes (FIGURA 5). Não houve diferença estatística entre o grupo intervenção e controle com RR de 1,08 (IC 95%, 0,73 – 1,60) com relação ao



desfecho de cicatrização. Ou seja, os estudos cruzam a linha e nulidade representada pelo IC, bem como o diamante, indicam que não houve benefício ou malefício entre os dois tipos de tratamento para este desfecho. A heterogeneidade entre estudos foi baixa  $I^2 = 0\%$ .

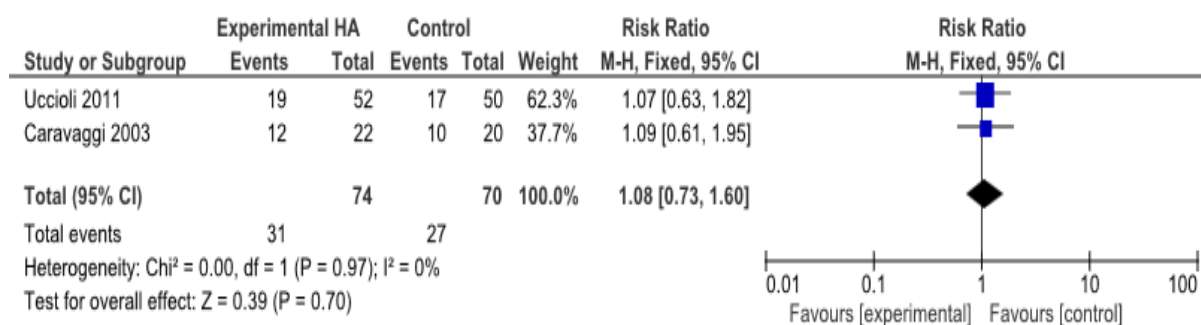


FIGURA 5 - COMPARAÇÃO ENTRE HYALOGRAFT 3D COM LASERSKIN *VERSUS* CURATIVO COM GAZE NÃO-ADERENTE PARAFINADA NA CICATRIZAÇÃO DE ÚLCERAS PLANTARES.  
FONTE: O AUTOR (2016)

#### 4.9 GRADE

Para a metanálise foi realizado o GRADE apresentado na FIGURA 6, para o desfecho cicatrização a qualidade foi baixa indicam que mais pesquisas são susceptíveis de apresentar um impacto importante sobre a confiança na estimativa de efeito e pode modificar-la.

<b>Patient or population:</b> patients with pé diabético (úlceras plantares) <b>Settings:</b> pacientes hospitalizados <b>Intervention:</b> Hyalograf 3D com Laserskin <b>Comparison:</b> gaze aderente não parafinada						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk Gaze aderente não parafinada	Corresponding risk Hyalograf 3D com Laserskin				
Cicatrização	Study population		RR 1.08 (0.73 to 1.6)	144 (2 studies)	⊕⊕⊖⊖ low <sup>1,2</sup>	
	386 per 1000	417 per 1000 (282 to 617)				
	Moderate					
New Outcome	Study population		Not estimable	0 (0)	See comment	
	See comment	See comment				
	Moderate					

\*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

**High quality:** Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

**Moderate quality:** Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

**Low quality:** Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

**Very low quality:** We are very uncertain about the estimate.

<sup>1</sup> Há viés de publicação de acordo com o gráfico funil para este desfecho mostrando que os resultados de alguns estudos favorecem o curativo com gaze.

<sup>2</sup> O IC de 95% varia de 0,73 - 1,60, o que não é suficientemente estreito para decisão de confiança no tamanho do efeito.

FIGURA 6 - RESUMO DAS QUALIDADES DO GRADE  
 FONTE: O AUTOR (2016)

## 5 DISCUSSÃO

### 5.1 ENUNCIADO DOS ACHADOS DA REVISÃO

Esta revisão incluiu todas as evidências disponíveis em ECR para avaliar coberturas com AH no tratamento de úlceras crônicas. Foram incluídos 15 estudos, desenvolvidos na Europa, Ásia e África.

Os estudos compararam o AH em diversas dosagens e apresentações com vários tipos de controle para as úlceras crônicas: pé diabético, úlcera por pressão e úlceras venosas. As coberturas e agentes tópicos contendo AH foram: fator de crescimento rico em plaquetas/ácido hialurônico, Lys-HA, Fibroblastos autólogos/Hyalograft 3D; Laserskin, enxerto fibroblastos-autólogo complexo/ácido hialurônico, Vulnamin® pomada e pó, Hidrocolóide/AH 0,2%, Hyalofill-f, Hyaloskin®, AH 0,05% compressa de gaze, laluset®/AH 0,05% ou laluset®/AH 0,2%.

Ressalta-se que o AH é produzido comercialmente a partir de tecidos animais como a crista do galo e da fermentação microbiana (OH et al., 2010). Estes derivados de hialuronano admitem muitas formas físicas, incluindo pós, lã, fibras, géis semi-sólidos e microesferas, mantendo a biocompatibilidade (CHEN; ABATANGELO, 1999). E são associados a outras substâncias como o alginato ou mesmo impregnadas em folha de fibrina (ANILKUMAR et al., 2011; SANTOS et al., 2012; OH et al., 2013).

Devido a essa diversidade de formulações, somente dois estudos (CARAVAGGI et al., 2003; UCCIOLI et al., 2011) viabilizaram a metanálise da **taxa de cicatrização** de úlceras plantares apresentaram um RR de 1,08 (IC 95%, 0,73 – 1,60), concluíram que não houve diferença no efeito entre o grupo intervenção e controle. A revisão sistemática de Voigt, Vickie (2012) apresenta uma avaliação diferente das úlceras de pé diabético (plantar e dorsal), uma vez que realizaram a metanálise das úlceras não curadas, no entanto, indicou que não havia diferença estatística no efeito do AH na cura da úlcera com RR de 0,90 (IC 95% 0.76 – 1,07). Porém, ambas as revisões referem uma tendência de melhora da úlcera a favor do AH.

Os estudos incluídos na metanálise possuíam um tamanho da amostra pouco expressivo situação que comprometeu o seus resultados (CARAVAGGI et al., 2003; UCCIOLI et al., 2011). Entretanto, observa-se que para os pacientes diabéticos em que há dificuldade em cicatrização o AH acelerou a cicatrização (CARAVAGGI et al., 2003; UCCIOLI et al., 2011).

Em dois estudos (MAURO, DI et al., 1991; ROMANELLI et al., 2007) a efetividade na cicatrização das feridas não foi a favor do AH. Em um estudo os pacientes foram tratados com colágeno liofilizado (MAURO, DI et al., 1991) e no outro com OASIS® (ROMANELLI et al., 2007) apresentaram mais resposta a esses produtos que os compostos por AH.

O desfecho tempo de cicatrização é citado por vários estudos (MAURO, DI et al., 1991; CARAVAGGI et al., 2003; MEAUME et al., 2008; ABBRUZZESE et al., 2009; FELZANI et al., 2011; UCCIOLI et al., 2011; DEREURE; MIKOSINKI; et al., 2012; RAMOS-TORRECILLAS et al., 2014), no entanto, os dados numéricos são descritos por três estudos (ABBRUZZESE et al., 2009; FELZANI et al., 2011; RAMOS-TORRECILLAS et al., 2014), nesses estudos o tempo de cicatrização foi melhor nos pacientes que adotaram o AH.

Almeja-se que uma cobertura mantenha a umidade ideal no leito da ferida, reduza o desconforto álgico ao paciente durante o tratamento, absorva os exsudatos produzidos, seja de fácil manuseio e conserve a integridade do tecido de granulação (BONACIN, 2011). Devida a essa relevância observa-se que poucos estudos relataram esse desfecho indicando o uma lacuna na evidência. A presente revisão identificou esses dados, porém os eventos adversos são relatados somente por sete estudos (CARAVAGGI et al., 2003; ROMANELLI et al., 2007; MEAUME et al., 2008; ABBRUZZESE et al., 2009; UCCIOLI et al., 2011; HUMBERT et al., 2013; YOU et al., 2014) e variaram desde edema, exsudato, eritema, púrpura e odor. Eventos adversos graves não estavam relacionados ao uso do AH.

A dor foi avaliada por vários estudos (ORTONNE, 1996; CARAVAGGI et al., 2003; TADDEUCCI et al., 2004; ROMANELLI et al., 2007; MEAUME et al., 2008; DEREURE; CZUBEK; et al., 2012; DEREURE; MIKOSINKI; et al., 2012; HUMBERT et al., 2013) e três estudos (MEAUME et al., 2008; DEREURE; MIKOSINKI; et al., 2012; HUMBERT et al., 2013) avaliaram a dor por meio da VAS e obtiveram menor intensidade de dor na troca de curativo para o grupo AH.

## 5.2 APLICABILIDADE DA EVIDÊNCIA

As evidências encontradas foram limitadas: os estudos incluídos eram pequenos e, estatisticamente fracos para detectar diferenças de tratamento. O volume e qualidade dos dados notificados foram restritos. Por exemplo, o resultado primário para esta revisão foi a cura completa da ferida apresentada por quatro estudos (CARAVAGGI et al., 2003; MAGGIO et al., 2012; HUMBERT et al., 2013; YOU et al., 2014).

Não há evidência suficiente da eficácia de coberturas contendo AH para cura de úlceras crônicas, as comparações entre os curativos não foram capazes de mostrar diferenças estatísticas significantes.

No entanto, quando o AH é analisado em subgrupos para cada tipo de ferida crônica, há uma tendência a favor do AH para os desfechos encontrados nos estudos (cura, redução de área da ferida, cicatrização, tempo de cicatrização, e eventos adversos [infecção, dor, hiperemia, eritema]).

## 5.3 FORÇAS E FRAQUEZAS DAS EVIDÊNCIAS

A variedade de coberturas dos estudos selecionados dificultou combinar os efeitos dos desfechos em uma metanálise, devido aos diferentes parâmetros utilizados. Houve diferenças entre os estudos incluídos no que se refere à definição de cura e duração do tratamento.

Nenhum dos estudos preencheu todos os critérios da avaliação do risco de viés avaliados pela ferramenta da colaboração *Cochrane* para 'avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados', todos os estudos apresentaram alto risco de viés, uma vez que pelo menos um dos três domínios principais não foram cumpridos (geração de sequência de alocação, ocultação e cegamento).

A força da evidência nessa revisão sistemática inclui a estratégia de busca robusta, na qual foram incluídas as principais bases de dados, não houve delimitação em relação ao idioma em que foram publicados os estudos, buscaram-se informações de estudos não publicados, bem como o contato com indústria, especialistas e autores para evitar perdas de estudos.

## 6 CONCLUSÕES

### 6.1 IMPLICAÇÕES PARA PRÁTICA

A presente revisão não encontrou **forte evidência** para as coberturas de AH para cicatrização de úlceras por pressão. As várias formulações do AH dificultaram sua comparação, para cada tipo de úlcera crônica foi utilizado um tipo de cobertura com AH diferente. No entanto, há uma tendência para melhora na cicatrização e redução de área para as coberturas contendo AH.

### 6.2 IMPLICAÇÕES PARA PESQUISA

Dado as múltiplas opções de coberturas com AH, sugere-se a condução de estudos futuros a partir de questões relevantes para o paciente, cuidadores e profissionais de saúde.

A inclusão de desfechos relevantes é um aspecto relevante tais como: qualidade de vida, taxa de recorrência e alterações na área da superfície.

Descrever claramente a caracterização dos participantes. Amostragem mais ampla, a fim de minimizar a margem de erro e aumentar a precisão dos resultados encontrados. O tamanho das amostras baseado em um cálculo do tamanho amostral para o alcance dos objetivos propostos no estudo e análise efeitos clínicos importantes. Na maioria do estudos a amostra foi reduzida o que impossibilitou ou dificultou a identificação de diferenças estatísticas significantes entre os grupos de tratamento.

Detalhar o cegamento, a fim de melhorar a qualidade e reduzir o viés.

Estudos com duração acima de 12 semanas auxiliam na verificação das taxas de cura.

Recomenda-se que o tempo completo para a cura da ferida seja expresso tanto em porcentagem como em número absoluto da área para cada paciente, permitindo análise comparativas mais detalhadas.

Descrição de tratamentos simultâneos, incluindo curativos secundários.

Inclusão de estudos sobre custo efetividade, avaliação de qualidade de vida, que viabiliza o impacto das coberturas na qualidade de vida do paciente, por exemplo, após a cicatrização da ferida.

Avaliações econômicas são necessárias para detectar resultados econômicos e clínicos apropriados.

Informar claramente a metodologia de coleta os dados dos eventos adversos.

## REFERÊNCIAS

- ABATANGELO, G.; MARTELLI, M.; VECCHIA, P. Healing of hyaluronic acid-enriched wounds: histological observations. **Journal of Surgical Research**, v. 35, n. 5, p. 410–416, 1983.
- ABBADE, L. P. F. Preparo do leito da ferida. In: W. Malagutti; C. T. Kakihara (Eds.); **Curativos, estomias e dermatologia: uma abordagem multiprofissional**. 2nd ed., p.640, 2011. São Paulo: Martinari.
- ABBRUZZESE, L.; RIZZO, L.; FANELLI, G.; et al. Effectiveness and safety of a novel gel dressing in the management of neuropathic leg ulcers in diabetic patients: a prospective double-blind randomized trial. **The international journal of lower extremity wounds**, v. 8, n. 3, p. 134–140, 2009. highwire.
- ABU-QAMAR, M. Z. Diabetic foot screening: why is it neglected? **International wound journal**, v. 3, n. 3, p. 203–213, 2006.
- AKOBENG, A. K. Understanding systematic reviews and meta-analysis. **Arch Dis Child**, v. 90, n. 8, p. 845–848, 2005.
- AMINI, M.; PARVARESH, E. Prevalence of macro- and microvascular complications among patients with type 2 diabetes in Iran: a systematic review. **Diabetes research and clinical practice**, v. 83, n. 1, p. 18–25, 2009.
- AMIR, Y.; HALFENS, R. J. G.; LOHRMANN, C.; SCHOLS, J. M. G. A. Pressure ulcer prevalence and quality of care in stroke patients in an Indonesian hospital. **J Wound Care.**, v. 22, n. 5, p. 254–260, 2013.
- ANILKUMAR, T. V; MUHAMED, J.; JOSE, A.; et al. Advantages of hyaluronic acid as a component of fibrin sheet for care of acute wound. **Biologicals**, v. 39, n. 2, p. 81–88, 2011.
- ATALLAH, A. N.; CASTRO, A. A. Systematic review of the medical literature and meta-analysis. **Diagn.Tratamento**, v. 2, n. 2, p. 12–5, 1998.
- BALBINO, C. A.; PEREIRA, L. M.; CURI, R. Mecanismos envolvidos na cicatrização: uma revisão. **Rev. Bras. Cienc. Farm.**, v. 41, n. 1, p. 27–51, 2005.
- BAPTISTA, C. M. C.; CASTILHO, V. Levantamento do custo do procedimento com bota de Unna em pacientes com úlcera venosa. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**, v. 14, n. 6, 2006.
- BARBOSA, M. H.; ÁRTEMIS, M. B. O.; SOUSA NETO, A. L. DE. Ocorrência de lesões perioperatórias por posicionamento cirúrgico. **Revista cubana de**



**enfermeria**, v. 27, n. 1, p. 31–41, 2011.

BARSHEES, N.; SIGERIDDI, M.; WROBEL, J.; et al. The system of care for the diabetic foot: objectives, outcomes and opportunities. **Diabetic Foot & Ankle**, v. 4, p. 21847, 2013.

BEITZ, J. M. Wound debridement: therapeutic options and care considerations. **Crit. care nurs. clin. North Am.**, v. 24, n. 2, p. 239–253, 2012. Elsevier.

BELDON, P. Basic science of wound healing. **Surgery**, v. 28, n. 9, p. 409–412, 2010. Elsevier Ltd.

BOATENG, J. S.; MATTHEWS, K. H.; STEVENS, H. N. E.; ECCLESTON, G. M. Wound healing dressings and drug delivery systems: a review. **J. pharma. sci**, v. 97, n. 8, p. 2892–2923, 2008.

BONACIN, R. F. **Hidrogéis de PVP e blendas de PVP / polianidridos como potenciais curativos para feridas crônicas**, 2011. Universidade de São Paulo.

BORTOLETTO, M. S. S.; ANDRADE, S. M. DE; MATSUO, T.; et al. Risk factors for foot ulcers-A cross sectional survey from a primary care setting in Brazil. **Primary care diabetes**, p. 2–7, 2013.

BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE; ANVISA; FIOCRUZ. **Anexo 02: PROTOCOLO PARA PREVENÇÃO DE ÚLCERA POR PRESSÃO**. Brasília, 2013.

BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE; DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA; SECRETARIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE. Avaliação de tecnologias em saúde: institucionalização das ações no Ministério da Saúde. **Rev Saúde Pública**, v. 40, n. 4, p. 743–7, 2006.

BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE; SECRETARIA DA CIÊNCIA, T. E I. ESTRATÉGICOS; DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA. **Política nacional de gestão de tecnologias em saúde**. 1st ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE; SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE; DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO BÁSICA. **Diabetes Mellitus**. Brasília: Ministério da Saúde (Cadernos de Atenção Básica, n. 16) (Série A. Normas e Manuais Técnicos), 2006.

BRITISH MEDICAL ASSOCIATION AND ROYAL PHARMACEUTICAL SOCIETY OF GREAT BRITAIN. **British National Formulary 66**. London: BMJ Group and Pharmaceutical Press, 2013.

- CALDAS PAN, N.; VIGNOLI, J. A.; BALDO, C.; PEDRINE COLABONE CELLIGOI, M. A. Ácido Hialurônico: Características, Produção Microbiana E Aplicações Industriais. **BBR - Biochemistry and Biotechnology Reports**, v. 2, n. 4, p. 42, 2013.
- CARAVAGGI, C.; GIGLIO, R. DE; PRITELLI, C.; et al. HYAFF 11-based autologous dermal and epidermal grafts in the treatment of noninfected diabetic plantar and dorsal foot ulcers: a prospective, multicenter, controlled, randomized clinical trial. **Diabetes care**, v. 26, n. 10, p. 2853–9, 2003.
- CARVALHO, A. P. V. DE; SILVA, V.; GRANDE, A. J. Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane. **Diagn.Tratamento**, v. 18, n. 1, p. 38–44, 2013.
- CHAYAMITI, E. M. P. C.; CALIRI, M. H. L. Úlcera por pressão em pacientes sob assistência domiciliar. **Acta Paul. Enferm.**, v. 23, n. 1, p. 29–34, 2010.
- CHEN, C. C.-H.; YEN, C.-J.; DAI, Y.-T.; WANG, C.; HUANG, G.-H. Prevalence of geriatric conditions: A hospital-wide survey of 455 geriatric inpatients in a tertiary medical center. **Arch. gerontol. geriatr.**, v. 53, n. 1, p. 46–50, 2011.
- CHEN, W. Y. J.; ABATANGELO, G. Functions of hyaluronan in wound repair. **Wound repair regen.**, v. 7, n. 2, p. 79–89, 1999.
- CLARIDGE, J. A.; FABIAN, T. C. History and development of evidence-based medicine. **World J Surg.**, v. 29, n. 5, p. 547–53, 2005.
- CLARKE, M. Cochrane Reviewers handbook 4.1. In: J. P. T. Higgins; S. Green (Eds.); **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 (updated March 2011)**, 2004. Oxford: The Cochrane Collaboration.
- COLLINS, M. N.; BIRKINSHAW, C. Hyaluronic acid based scaffolds for tissue engineering—A review. **Carbohydrate Polymers**, v. 92, n. 2, p. 1262–1279, 2013.
- COSTA, M. P.; STURTZ, G.; COSTA, F. P. P. DA; FERREIRA, M. C.; BARROS FILHO, T. E. P. Epidemiologia e tratamento das úlceras de pressão: experiência de 77 casos. **Acta Ortopédica Brasileira**, v. 13, n. 3, p. 124–133, 2005.
- COSTA, R. C.; CALIRI, M. H. L.; COSTA, L. S.; GAMBA, M. A. Fatores associados à ocorrência de úlcera por pressão em lesados medulares. **Rev. neurocienc.**, v. 1, n. 21, p. 60–68, 2013.
- CROZETA, K. **Avaliação clínica e epidemiológica das úlceras por pressão em um hospital de ensino**, 2009. Universidade Federal do Paraná.
- DEEKS, J. J.; HIGGINS, J. P. T.; ALTMAN, D. G. Chapter 9: Analysing data and

undertaking meta-analyses. In: J. P. T. Higgins; S. Green (Eds.); **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 (updated March 2011)**, 2011. The Cochrane Collaboration.

DEREURE, O.; CZUBEK, M.; COMBEMALE, P. Efficacy and safety of hyaluronic acid in treatment of leg ulcers: a double-blind RCT. **Journal of wound care**, v. 21, n. 3, p. 131–39, 2012.

DEREURE, O.; MIKOSINKI, J.; ZEGOTA, Z.; ALLAERT, F. A. RCT to evaluate a hyaluronic acid containing gauze pad in leg ulcers of venous or mixed aetiology. **Journal of wound care**, v. 21, n. 11, p. 539–42, 544, 546–7, 2012.

DICCINI, S.; CAMADURO, C.; IIDA, L. I. S. Incidência de úlcera por pressão em pacientes neurocirúrgicos de hospital universitário. **Acta Paul. Enferm.**, v. 22, n. 2, p. 205–209, 2009.

DICKER, K. T.; GURSKI, L. A.; PRADHAN-BHATT, S.; et al. Hyaluronan: A simple polysaccharide with diverse biological functions. **Acta biomaterialia**, v. 10, n. 4, p. 1558–1570, 2014.

DRUMMOND, J. P.; SILVA, E.; COUTINHO, M. **Medicina baseada em evidências: novo paradigma assistencial e pedagógico**. 2nd ed. São Paulo: Atheneu Rio, 1998.

DUCHEYNE, P.; KUO, J.-W.; PRESTWICH, G. D. 2.214 Hyaluronic Acid. In: P. Ducheyne (Ed.); **Comprehensive Biomaterials**. 2nd ed., p.239–259, 2011. Oxford: Elsevier.

EBERHARDT, T. D.; DIAS, C. F. C.; FONSECA, G. G. P. DA; et al. Cicatrização de feridas: análise das tendências em teses e dissertações. **Revista de Enfermagem da UFSM**, v. 5, n. 2, p. 387–395, 2015.

EDWARDS, H.; FINLAYSON, K.; SKERMAN, H.; et al. Identification of symptom clusters in patients with chronic venous leg ulcers. **J. pain symptom manage.**, 2013.

ESTABROOKS, C. A. Will evidence-based nursing practice make practice perfect? **Can J Nurs Res.**, v. 30, n. 1, p. 15–36, 1998.

FELZANI, G.; SPOLETINI, I.; CONVENTO, A.; et al. Effect of lysine hyaluronate on the healing of decubitus ulcers in rehabilitation patients. **Advances in Therapy**, v. 28, n. 5, p. 439–445, 2011.

FERNANDES, A. F. C.; GALVÃO, C. M. Métodos de revisão: não podemos banalizar! **Revista da Rede de Enfermagem do Nordeste**, v. 14, n. 5, p. 1–2, 2013.

- FRASER, J. R. E.; LAURENT, T. C.; LAURENT, U. B. G. Hyaluronan: its nature, distribution, functions and turnover. **J. intern. med.**, v. 242, n. 1, p. 27–33, 1997.
- FREITAS, M. C. DE; MEDEIROS, A. B. F.; ALMEIDA, P. C. DE; et al. Úlcera por pressão em idosos institucionalizados: análise da prevalência e fatores de risco. **Rev. gauch. enferm.**, v. 32, n. 1, p. 143–150, 2011.
- GALVÃO, C. M.; SAWADA, N. O.; ROSSI, L. A. A prática baseada em evidências: considerações teóricas na sua implementação na enfermagem perioperatória. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**, v. 10, n. 5, p. 690–695, 2002.
- GOA, K. L.; BENFIELD, P. Hyaluronic acid. **Drugs**, v. 47, n. 3, p. 536–566, 1994.
- GRANICK, M. S.; KIWANUKA, E.; JUNKER, J.; ERIKSSON, E. Harnessing growth factors to influence wound healing. **Clin. plast. surg.**, v. 39, n. 3, p. 239–248, 2012.
- GREEN, S.; HIGGINS, J. P. T.; ALDERSON, P.; et al. Chapter 1: Introduction. In: J. P. T. Higgins; S. Green (Eds.); **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 (updated March 2011)**, 2011. The Cochrane Collaboration.
- GRUPO DE TRABALHO INTERNACIONAL SOBRE PÉ DIABÉTICO. **Consenso internacional sobre pé diabético. Versão brasileira**. Brasília: Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, 2001.
- GUIMARÃES, C. A. Medicina baseada em evidências. **Rev. Col. Bras. Cir.**, v. 36, n. 5, p. 369–370, 2009. Colégio Brasileiro de Cirurgiões.
- GUNNINGBERG, L.; HOMMEL, A.; BÅÅTH, C.; IDVALL, E. The first national pressure ulcer prevalence survey in county council and municipality settings in Sweden. **Journal of evaluation in clinical practice**, v. 19, n. 5, p. 862–7, 2012.
- HEYER, K.; HERBERGER, K.; PROTZ, K.; GLAESKE, G.; AUGUSTIN, M. Epidemiology of chronic wounds in germany: Analysis of statutory health insurance data. **Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society**, 2015.
- HIGGINS, J. P. T.; ALTMAN, D. G.; STERNE, J. A. C. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: J. P. T. Higgins; S. Green (Eds.); **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 (updated March 2011)**, 2011. The Cochrane Collaboration.
- HIGGINS, J. P. T.; GREEN, S. **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 (updated March 2011)**. The Cochrane Collaboration, 2011.

- HOPPE, I. C.; GRANICK, M. S. Debridement of chronic wounds: a qualitative systematic review of randomized controlled trials. **Clin. plast. surg.**, v. 39, n. 3, p. 221–8, 2012. Elsevier Inc.
- HOUSE, J.; OMAN, K. S. **Evidence basead-practice: an implementation guide for healthcare organizations**. 1st ed. Canada, 2011.
- HUMBERT, P.; MIKOSINKI, J.; BENCHIKHI, H.; ALLAERT, F.-A. Efficacy and safety of a gauze pad containing hyaluronic acid in treatment of leg ulcers of venous or mixed origin: a double-blind, randomised, controlled trial. **Int Wound J.**, v. 10, n. 2, p. 159–66, 2013.
- KNUDSON, C. B.; KNUDSON, W. Hyaluronan-binding proteins in development, tissue homeostasis, and disease. **FASEB Journal**, 1993.
- KONDO, S.; KUROYANAGI, Y. Development of a wound dressing composed of hyaluronic acid and collagen sponge with epidermal growth factor. **J Biomater Sci Polym Ed.**, v. 23, n. 5, p. 629–43, 2012.
- KUJATH, P.; MICHELSEN, A. Wounds - from physiology to wound dressing. **Dtsch Arztebl Int.**, v. 105, n. 13, p. 239–48, 2008.
- LACERDA, R. A.; NUNES, B. K.; BATISTA, A. DE O.; et al. Práticas baseadas em evidências publicadas no Brasil: identificação e análise de suas vertentes e abordagens metodológicas. **Rev. Esc. Enferm. USP**, v. 45, n. 3, p. 777–786, 2011.
- LAZARUS, G.; VALLE, M. F.; MALAS, M.; et al. Chronic venous leg ulcer treatment: future research needs. **Wound Repair Regen.**, v. 22, p. 34–42, 2013.
- LEDOUX, W. R.; SHOFRER, J. B.; COWLEY, M. S.; et al. Diabetic foot ulcer incidence in relation to plantar pressure magnitude and measurement location. **Journal of diabetes and its complications**, v. 27, n. 6, p. 621–6, 2013. Elsevier.
- LEES, V. C.; FAN, T. P.; WEST, D. C. Angiogenesis in a delayed revascularization model is accelerated by angiogenic oligosaccharides of hyaluronan. **Lab Invest.**, v. 73, n. 2, p. 259–66, 1995.
- LEFEBVRE, C.; MANHEIMER, E.; GLANVILLE, J. Chapter 6: Searching for studies. In: J. P. T. Higgins; S. Green (Eds.); **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 (updated March 2011)**. Version 5. ed., 2011. The Cochrane Collaboration.
- LIMA, A. C. B.; GUERRA, D. M. Avaliação do custo do tratamento de úlceras por pressão em pacientes hospitalizados usando curativos industrializados. **Ciênc. saúde coletiva**, v. 16, n. 1, p. 267–277, 2011.

- LIMA, D. V. M. **Repercussões oxi-hemodinâmicas do banho no paciente adulto internado em estado crítico: evidências pela revisão sistemática de literatura**, 2009. Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo.
- LOPES, C. R.; FIGUEIREDO, M.; ÁVILA, A. M.; SOARES, L. M. B. M.; DIONISIO, V. C. Avaliação das limitações de úlcera venosa em membros inferiores. **J. vasc. bras.**, v. 12, n. 1, p. 5–9, 2013. Sociedade Brasileira de Angiologia e de Cirurgia Vascular.
- LU, L.; LENG, Y.; CNEN, Y. [An experiment study on wound healing with exogenous hyaluronic acid]. **Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi.**, v. 16, n. 1, p. 30–3, 2000.
- MAGGIO, G.; ARMENIO, A.; RUCCIA, F.; et al. A new protocol for the treatment of the chronic venous ulcers of the lower limb. **Clinical and Experimental Medicine**, v. 12, n. 1, p. 55–60, 2012.
- MAKAI, P.; KOOPMANSCHAP, M.; BAL, R.; NIEBOER, A. P. Cost-effectiveness of a pressure ulcer quality collaborative. **Cost Effectiveness and Resource Allocation**, v. 8, n. 11, p. 1–13, 2010. BioMed Central.
- MANDELBAUM, S. H.; SANTIS, É. P. DI; MANDELBAUM, M. H. S. Cicatrização: conceitos atuais e recursos auxiliares - Parte I. **An. Bras. Dermatol.**, v. 78, n. 4, p. 393–408, 2003. Sociedade Brasileira de Dermatologia.
- MAURO, C. DI; OSSINO, A. M.; TREFILETTI, M.; POLOSA, P.; BEGHÈ, F. Lyophilized collagen in the treatment of diabetic ulcers. **Drugs Expl. Clin. Res.**, v. 7, n. 17, p. 371–373, 1991.
- MEAUME, S.; OURABAH, Z.; ROMANELLI, M.; et al. Efficacy and tolerance of a hydrocolloid dressing containing hyaluronic acid for the treatment of leg ulcers of venous or mixed origin. **Curr Med Res Opin.**, v. 24, n. 10, p. 2729–39, 2008.
- MICHEL, J.-M.; WILLEBOIS, S.; RIBINIK, P.; et al. As of 2012, what are the key predictive risk factors for pressure ulcers? Developing french guidelines for clinical practice. **Ann Phys Rehabil Med.**, v. 55, n. 7, p. 454–65, 2012. Elsevier Masson SAS.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Guia prático para a sociedade**. 1st ed. Brasília, 2013.
- MULROW, C. D. Rationale for systematic reviews. **BMJ British Medical Journal**, v. 309, n. 6954, p. 597–9, 1994.
- NATIONAL PRESSURE ULCER ADVISORY PANEL. Pressure Ulcer Stages Revised by the National Pressure Ulcer Advisory Panel. **Ostomy Wound Manage**, v. 53, n. 3, 2007.
- NATIONAL PRESSURE ULCER ADVISORY PANEL; EUROPEAN PRESSURE

- ULCER ADVISORY PANEL. **Pressure Ulcer Treatment Technical Report**. Washington: National Pressure Ulcer Advisory Panel, 2014.
- NUSGENS, B.-V. Hyaluronic acid and extracellular matrix: a primitive molecule? **Annales de dermatologie et de vénéréologie**, v. 137 Suppl, p. S3–8, 2010.
- OH, E. J.; PARK, K.; KIM, K. S.; et al. Target specific and long-acting delivery of protein, peptide, and nucleotide therapeutics using hyaluronic acid derivatives. **J. control. release**, v. 141, n. 1, p. 2–12, 2010.
- OH, S. H.; NA, S. Y.; SONG, K. S.; LEE, J. H. Sprayable powder of hyaluronate embedded in mildly cross-linked alginate as a post-surgical tissue adhesion barrier. **Macromolecular Research**, v. 21, n. 11, p. 1263–1269, 2013.
- OLIVEIRA, A. P. DE; OLIVEIRA, B. G. R. B. DE. Custo do tratamento de úlceras venosas no ambulatório e domicílio : estudo descritivo. **Online Brazilian Journal of Nursing**, v. 14, n. 2, p. 221–8, 2015.
- ORTONNE, J. P. A controlled study of the activity of hyaluronic acid in the treatment of venous leg ulcers. **J. derm. treat.**, v. 7, n. 2, p. 75–81, 1996.
- PETERS, E. J. G.; LIPSKY, B. A. Diagnosis and management of infection in the diabetic foot. **Medical clinics of North America**, v. 97, n. 5, p. 911–946, 2013.
- PORTER, J. M.; MONETA, G. L.; AN INTERNATIONAL CONSENSUS COMMITTEE ON CHRONIC VENOUS DISEASE. Reporting standards in venous disease: an update. **J. vasc. surg.**, v. 21, n. 4, p. 635–645, 1995.
- RAMOS-TORRECILLAS, J.; GARCÍA-MARTÍNEZ, O.; LUNA-BERTOS, E. DE; OCAÑA-PEINADO, F. M.; RUIZ, C. Effectiveness of Platelet-Rich Plasma and Hyaluronic Acid for the Treatment and Care of Pressure Ulcers. **Biological research for nursing**, p. 1–7, 2014.
- RANGEL, E. M. L.; CALIRI, M. H. L. Uso das diretrizes para tratamento da úlcera por pressão por enfermeiros de um hospital geral. **Rev. Eletr. Enf.**, v. 16, n. 1, p. 70–77, 2009.
- REN, G.; DONG, F.; WANG, J.; SHI, P. The effect of hyaluronic acid external film on rats wound healing. **Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi.**, v. 20, n. 5, p. 380–3, 2004.
- ROMANELLI, M.; DINI, V.; BERTONE, M.; BARBANERA, S.; BRILLI, C. OASIS wound matrix versus Hyaloskin in the treatment of difficult-to-heal wounds of mixed arterial/venous aetiology. **Int Wound J.**, v. 4, n. 1, p. 3–7, 2007.
- ROSENBERG, W.; DONALD, A. Evidence based medicine: an approach to clinical

- problem-solving. **BMJ British Medical Journal**, v. 310, n. 6987, p. 1122–6, 1995.
- SACKETT, D. L. Evidence-based medicine. **Semin. perinatol.**, v. 21, n. 1, p. 3–5, 1997. Elsevier.
- SAMPAIO, R. F.; MANCINI, M. C. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. **Rev. bras. fisioter**, v. 11, n. 1, p. 83–89, 2007.
- SANTOS, C. M. C.; PIMENTA, C. A. M.; NOBRE, M. R. C. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**, v. 15, n. 3, p. 508–511, 2007.
- SANTOS, V.; SANTOS, A. S.; MENOITA, E. Cicatrização de feridas complexas: resultados da aplicação de um complexo de ácido hialurônico e iodo. **Journal of Aging & Innovation**, v. 1, n. 5, p. 68–88, 2012.
- SCHMITZ, M. German S3- clinical practice guideline: topical treatment of chronic wounds at patients with the risks of occlusive arterial disease, diabetes mellitus, chronic venous insufficiency. **Wound Medicine**, v. 1, p. 37–40, 2013.
- SCHULTZ, G. S.; SIBBALD, R. G.; FALANGA, V.; et al. Wound bed preparation: a systematic approach to wound management. **Wound repair regen.**, v. 11, n. s1, p. S1–S28, 2003.
- SCOTTISH INTERCOLLEGIATEGUIDELINE NETWORK (SIGN). **Management of Chronic VenousLeg Ulcers**. 2011.
- SIMON, D. A.; DIX, F. P.; MCCOLLUM, C. N. Management of venous leg ulcers. **BMJ British Medical Journal**, v. 328, n. 7452, p. 1358–62, 2004.
- SMANIOTTO, P. H. S.; FERREIRA, M. C.; ISAAC, C.; GALLI, R. Sistematização de curativos para o tratamento clínico das feridas. **Rev. Bras. Cir. Plast.**, v. 27, n. 4, p. 623–6, 2012.
- SOUZA, D. M. S. T. DE; BORGES, F. R.; JULIANO, Y.; VEIGA, D. F.; FERREIRA, L. M. Qualidade de vida e autoestima de pacientes com úlcera crônica. **Acta Paul. Enferm.**, v. 26, n. 3, p. 283–288, 2013. Escola Paulista de Enfermagem, Universidade Federal de São Paulo.
- SOUZA, R. F. DE. What is a randomized clinical trial? **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 42, n. 1, p. 3–8, 2009.
- STRODTBECK, F. Physiology of wound healing. **Newborn and Infant Nursing Reviews**, v. 1, n. 1, p. 43–52, 2001.
- SWEENEY, I. R.; MIRAFTAB, M.; COLLYER, G. A critical review of modern and



emerging absorbent dressings used to treat exuding wounds. **Int Wound J.**, v. 6, n. 9, p. 601–12, 2012.

TADDEUCCI, P.; PIANIGIANI, E.; COLLETTA, V.; et al. An evaluation of Hyalofill-F plus compression bandaging in the treatment of chronic venous ulcers. **J Wound Care.**, v. 13, n. 5, p. 202–4, 2004.

TAVERNER, T.; CLOSS, S. J.; BRIGGS, M. Painful leg ulcers: community nurses' knowledge and beliefs, a feasibility study. **Primary health care research & development**, v. 12, n. 4, p. 379–92, 2011.

UCCIOLI, L.; GIURATO, L.; RUOTOLO, V.; et al. Two-step autologous grafting using HYAFF scaffolds in treating difficult diabetic foot ulcers: results of a multicenter, randomized controlled clinical trial with long-term follow-up. **The international journal of lower extremity wounds**, v. 10, n. 2, p. 80–5, 2011.

URSI, E. S. **Avaliação do desenvolvimento de úlceras por pressão em pacientes cirúrgicos**, 2010. Universidade de São Paulo.

VELASCO, M. Diagnostic and treatment of leg ulcers. **Actas Dermo-Sifiliográficas**, v. 102, n. 10, p. 780–790, 2011.

YOU, H. J.; HAN, S. K.; RHIE, J. W. Randomised controlled clinical trial for autologous fibroblast-hyaluronic acid complex in treating diabetic foot ulcers. **Journal of wound care**, v. 23, n. 11, p. 521–522, 524, 526–530, 2014.

ZHAO, J.-Y.; CHAI, J.-K.; SONG, H.-F.; et al. Influence of hyaluronic acid on wound healing using composite porcine acellular dermal matrix grafts and autologous skin in rabbits. **Int Wound J.**, v. 10, n. 5, p. 562–72, 2013.

ZHU, H.; MITSUHASHI, N.; KLEIN, A.; et al. The role of the hyaluronan receptor CD44 in mesenchymal stem cell migration in the extracellular matrix. **Stem cells (Dayton, Ohio)**, v. 24, n. 4, p. 928–35, 2006.

## 7 APÊNDICES

### 7.1 APÊNDICE I – FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS DOS ESTUDOS SELECIONADOS



Data collection form

Wounds Group

#### INTERVENTION REVIEW – RCTS

#### NOTES ON USING A DATA EXTRACTION FORM:

- Seja consistente na ordem e estilo que você usa para descrever as informações de cada relatório.
- Anote as informações que faltam como incerto ou não estiver descrito, para deixar claro que a informação não foi encontrada no relatório do estudo (s), não que você se esqueceu de extraí-lo.
- *Incluir todas as instruções e regras de decisão sobre a forma de coleta de dados, ou em um documento de acompanhamento. É importante para a prática sob a forma e dar a formação de quaisquer outros autores utilizando o formulário.*

Review title or ID	
Study ID ( <i>surname of first author and year first full report of study was published e.g. Smith 2001</i> )	
Report ID	
Report ID of other reports of this study	
Notes	

#### GENERAL INFORMATION

Date form completed (dd/mm/yyyy)	
Name/ID of person extracting data	
Reference citation	
Study author contact details	

Publication type (e.g. full report, abstract, letter)	
Notes:	

### STUDY ELIGIBILITY

<i>Study Characteristics</i>	Eligibility criteria (Insert inclusion criteria for each characteristic as defined in the Protocol)	Eligibility criteria met?			Location in text or source (pg/fig/table /other)
		Yes	No	Unclear	
Type of study	Randomised Controlled Trial	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Participants		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Types of intervention		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Types of comparison		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Types of outcome measures		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
INCLUDE <input type="checkbox"/> EXCLUDE <input type="checkbox"/>					
Reason for exclusion					
Notes:					

**DO NOT PROCEED IF STUDY EXCLUDED FROM REVIEW**

*Characteristics of included studies*

### METHODS

	Descriptions as stated in report/paper		Location in text or source (pg/fig/table/other)
<b>Aim of study</b> (e.g. efficacy, equivalence, pragmatic)			
<b>Design</b> (e.g. parallel, crossover, non-RCT)			
<b>Unit of allocation</b> (by individuals, cluster/ groups or body parts)			
<b>Start date</b>			
<b>End date</b>			
<b>Duration of participation</b> (from recruitment to last follow-up)			
<b>Ethical approval needed/ obtained for study</b>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unclear		
<b>Notes:</b>			

## PARTICIPANTS

	Description <i>Include comparative information for each intervention or comparison group if available</i>	Location in text or source (pg/fig/table/other)
Population description (from which study participants are drawn)		
Setting (including location and social context)		
Inclusion criteria		
Exclusion criteria		

Method of recruitment of participants (e.g. phone, mail, clinic patients)		
Informed consent obtained	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unclear	
Total no. randomized (or total pop. at start of study for NRCTs)		
Clusters (if applicable, no., type, no. people per cluster)		
Baseline imbalances		
Withdrawals and exclusions (if not provided below by outcome)		
Age		
Sex		
Race/Ethnicity		
Severity of illness		
Co-morbidities		
Other relevant sociodemographics		
Subgroups measured		
Subgroups reported		
Notes:		

## 7.2 ANEXO I - FERRAMENTA DA COLABORAÇÃO COCHRANE PARA AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS

DOMÍNIO		SUPORTE PARA O JULGAMENTO	JULGAMENTO DO AUTOR E CRITÉRIOS PARA O JULGAMENTO
Viés de seleção	1. Geração da sequência aleatória	Descrever em detalhe o método utilizado para gerar a sequência aleatória, para permitir avaliar se foi possível produzir grupos comparáveis.	<b>Baixo risco de viés:</b> Tabela de números randômicos; Geração de números randômicos por computador; Arremesso de moeda; <i>Embaralhamento de cartões ou envelopes;</i> Jogando dados; Sorteio; Minimização.
			<b>Alto risco de viés:</b> Sequência gerada por data par ou ímpar de nascimento; Sequência gerada por alguma regra com base na data (ou dia) de admissão; Sequência gerada por alguma regra baseada no número do prontuário do hospital; Alocação pelo julgamento do profissional; Alocação pela preferência do participante; Alocação baseada em resultados de exames ou testes prévios; Alocação pela disponibilidade da intervenção.
			<b>Risco de viés incerto:</b> Informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento.
	2. Ocultação de alocação	Descrever em detalhes o método utilizado para ocultar a sequência aleatória, para determinar se a alocação das intervenções pôde ser prevista antes ou durante o recrutamento dos participantes.	<b>Baixo risco de viés:</b> Ocultação de alocação por uma central; Recipientes de drogas numerados de forma sequencial com aparência idêntica; Envelopes sequenciais numerados, opacos e selados.
			<b>Alto risco de viés:</b> Utilizando um processo aberto de randomização (exemplo: lista randômica de números); Envelopes sem critérios de segurança (exemplo: envelopes não selados, ou que não sejam opacos ou que não sejam numerados sequencialmente); Alternância ou rotação; Data de nascimento; Número de prontuário; Qualquer outro procedimento que não oculte a alocação.

			<b>Risco de viés incerto:</b> Informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento. Este é o caso se estiver descrito que a ocultação foi realizada utilizando envelopes, mas não estiver claro se foram selados, opacos e numerados sequencialmente.
<b>Viés de performance</b>	<b>3. Cegamento de participantes e profissionais</b>  Avaliação deve ser feita para cada desfecho principal (ou classes de desfechos)	Descrever todas as medidas utilizadas para cegar participantes e profissionais envolvidos em relação a qual intervenção foi dada ao participante. Fornecer informações se realmente o cegamento foi efetivo.	<b>Baixo risco de viés:</b> Estudo não cego ou cegamento incompleto, mas os autores da revisão julgam que o desfecho não se altera pela falta de cegamento; <i>Cegamento de participantes e profissionais assegurado, e é improvável que o cegamento tenha sido quebrado.</i>
			<b>Alto risco de viés:</b> Estudo não cego ou cegamento incompleto, e o desfecho é suscetível de ser influenciado pela falta de cegamento; <i>Tentativa de cegamento dos participantes e profissionais, mas é provável que o cegamento tenha sido quebrado, e o desfecho é influenciado pela falta de cegamento.</i>
			<b>Risco de viés incerto:</b> Informação insuficiente para julgar como alto risco e baixo risco de viés; O estudo não relata esta informação.
<b>Viés de detecção</b>	<b>4. Cegamento de avaliadores de desfecho</b>  Avaliação deve ser feita para cada desfecho principal (ou classes de desfechos)	Descrever todas as medidas utilizadas para cegar os avaliadores de desfecho em relação ao conhecimento da intervenção fornecida a cada participante. Fornecer informações se o cegamento pretendido foi efetivo.	<b>Baixo risco de viés:</b> Não cegamento da avaliação dos desfechos, mas os autores da revisão julgam que o desfecho não pode ser influenciado pela falta de cegamento; <i>Cegamento da avaliação dos desfechos foi realizado, e é improvável que o cegamento tenha sido quebrado.</i>
			<b>Alto risco de viés:</b> Não houve avaliação cega dos desfechos, e os desfechos avaliados são influenciáveis pela falta de cegamento; <i>Os avaliadores de desfechos foram cegos, mas é provável que o cegamento tenha sido quebrado, e o desfecho mensurado pode ter sido influenciado pela falta de cegamento.</i>
			<b>Risco de viés incerto:</b> Informação insuficiente para julgar como alto risco e baixo risco de viés; O estudo não relata esta informação.
<b>Viés de atrito</b>	<b>5. Desfechos incompletos</b>  Avaliação deve ser feita para	Descrever se os dados relacionados aos desfechos estão completos para cada desfecho principal, incluindo	<b>Baixo risco de viés:</b> Não houve perda de dados dos desfechos; Razões para perdas de dados não estão relacionadas ao desfecho de interesse; <i>Perda de dados foi balanceada entre os grupos, com razões semelhantes para perda dos dados entre os grupos;</i> Para dados dicotômicos, a proporção de dados perdidos comparados com o risco observado do evento não é capaz de induzir viés clinicamente relevante na estimativa de efeito; Para desfechos contínuos, estimativa de efeito plausível (diferença média ou diferença média padronizada) nos

	cada desfecho principal (ou classes de desfechos)	perdas e exclusão da análise. Descrever se as perdas e exclusões foram informadas no estudo, assim como suas respectivas razões. Descrever se houve reinclusão de algum participante.	desfechos perdidos não é capaz de induzir viés clinicamente relevante no tamanho de efeito observado; Dados perdidos foram imputados utilizando-se métodos apropriados. <b>Alto risco de viés:</b> Razões para perda de dados pode estar relacionada ao desfecho investigado, com desequilíbrio na quantidade de pacientes ou razões para perdas entre os grupos de intervenção; Para dados dicotômicos, a proporção de dados perdidos comparada com o risco observado do evento é capaz de induzir viés clinicamente relevante na estimativa de efeito; Para desfechos contínuos, estimativa de efeito plausível (diferença média ou diferença média padronizada) nos desfechos perdidos, capaz de induzir viés clinicamente relevante no tamanho de efeito observado. “As-treated” análise, feita com desvio substancial da intervenção recebida em relação à que foi randomizada; Imputação simples dos dados feita de forma inapropriada. <b>Risco de viés incerto:</b> Relato insuficiente das perdas e exclusões para permitir julgamento (exemplo: número randomizado não relatado, as razões para perdas não foram descritas).
<b>Viés de relato</b>	<b>6. Relato de desfecho seletivo</b>	Indicar a possibilidade de os ensaios clínicos randomizados terem selecionado os desfechos ao descrever os resultados do estudo e o que foi identificado.	<b>Baixo risco de viés:</b> O protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos primários e secundários pré-especificados que são de interesse da revisão foram reportados de acordo com o que foi proposto; O protocolo do estudo não está disponível, mas está claro que o estudo publicado incluiu todos os desfechos desejados. <b>Alto risco de viés:</b> Nem todos os desfechos primários pré-especificados foram reportados; Um ou mais desfechos primários foram reportados utilizando mensuração, método de análise ou subconjunto de dados que não foram pré-especificados; Um ou mais desfechos primários reportados não foram pré-especificados (a não ser que uma justificativa clara seja fornecida para o relato daquele desfecho, como o surgimento de um efeito adverso inesperado); Um ou mais desfechos de interesse da revisão foram reportados incompletos, e não podem entrar na metanálise; O estudo não incluiu resultados de desfechos importantes que seriam esperados neste tipo de estudo. <b>Risco de viés incerto:</b> Informação insuficiente para permitir julgamento. É provável que a maioria dos estudos caia nesta categoria.
<b>Outros vieses</b>	<b>7. Outras fontes de viés</b>	Declarar outro viés que não se enquadra em outro domínio prévio da ferramenta. Se em protocolos de revisões forem pré-especificadas questões neste domínio, cada questão deve ser respondida.	<b>Baixo risco de viés:</b> O estudo parece estar livre de outras fontes de viés. <b>Alto risco de viés:</b> Alto risco relacionado ao delineamento específico do estudo; ou Foi alegado como fraudulento; Teve algum outro problema. <b>Risco de viés incerto:</b> Informação insuficiente para avaliar se um importante risco de viés existe; ou não. Base lógica insuficiente de que um problema identificado possa introduzir viés.



